

特開平11-80131

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月26日

(51)Int.Cl. ⁸		識別記号		F I	
C 0 7 D 239/74				C 0 7 D 239/74	
A 6 1 K 31/505		A D U		A 6 1 K 31/505 A D U	
31/515		A E D		31/515 A E D	
31/52		A B E		31/52 A B E	
		A B X		A B X	
審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 235 頁) 最終頁に続く					
(21)出願番号		特願平9-251348		(71)出願人 000005968	
				三菱化学株式会社	
(22)出願日		平成9年(1997)9月1日		東京都千代田区丸の内二丁目5番2号	
				(72)発明者 北野 靖典	
				神奈川県横浜市青葉区鳴志田町1000番地	
				三菱化学株式会社横浜総合研究所内	
				(72)発明者 河原 英治	
				神奈川県横浜市青葉区鳴志田町1000番地	
				三菱化学株式会社横浜総合研究所内	
				(72)発明者 高橋 久男	
				神奈川県横浜市青葉区鳴志田町1000番地	
				三菱化学株式会社横浜総合研究所内	
				(74)代理人 弁理士 長谷川 曉司	
				最終頁に続く	

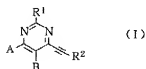
(54) 【発明の名称】 エチニルピリミジン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 強力なチロシンキナーゼ阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有し、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、または癌細胞増殖抑制薬として有用な新規な化合物を提供する。

【解決手段】 下記一般式 (1) で表される新規なエチニルピリミジン誘導体。

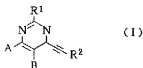
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式（1）

【化1】



〔但し、上記一般式（1）中、A、Bはそれぞれ独立して（1）ニトロ基；（2） $-(CH_2)_n-NR^3-R^4$ （式中、 n' は0または1を表し、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して（a）水素原子；または（b）カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されているよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）；またはA、Bが一緒になって環を形成し、（3）

【化2】



〔式中、 $X^1 \sim X^4$ はそれぞれ独立して（a）水素原子、（b）ハロゲン原子、（c）ニトロ基、（d） $-OR'$ （式中、 R' は（i）酸素原子を1個含んでもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基、または（ii） $C_1 \sim C_8$ のアルコキシ基、アミノ基もしくはモルホリノ基で置換されているよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）、（e） $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されているよいアミノ基を表すか、または（f）隣接する置換基が一緒になって環を形成し、 $C_1 \sim C_5$ のオキシアルキレン基を表す）；（4）

【化3】



〔式中、 $X^5 \sim X^7$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されているよいアミノ基を表す）；（5）

【化4】



〔式中、 $X^8 \sim X^{10}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基、または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されているよいアミノ基を表す）；（6）

【化5】



〔式中、 X^{11} および X^{12} は水素原子；もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）；（7）

【化6】



〔式中、Wは窒素原子または $C-X^{15}$ （式中、 X^{15} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）を表し、 X^{13} および X^{14} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）；（8）

【化7】



〔式中、 X^{16} および X^{17} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す）を表し、

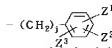
R^1 は（1）水素原子；（2）ハロゲン原子；（3）ハロゲン原子で置換されているよいフェニル基；（4）フェニル基で置換されているよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基；（5）カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されているよい $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基；（6）ヒドロキシル基；または（7） $C_1 \sim C_5$ のアルキル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基で置換されているよいアミノ基を表し、 R^2 は（1）

【化8】



<式中、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して、（a）水素原子；（b）ハロゲン原子、ビリジル基、ピリダジニル基、もしくは $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基で置換されているよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基；（c） $-COR^6$ （式中、 R^6 は（i）ヒドロキシル基；（ii） $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基；（iii） $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されているよいアミノ基；または（iv）ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基で置換されているよいフェニル基を表す）；（d）

【化9】



〔式中、jは0、1、2または3を表し、 Z^1 、 Z^2 、

Z³ はそれぞれ独立して、(i) 水素原子；(ii) ハロゲン原子；(iii) ヒドロキシル基；(iv) C₁ ~ C₅ のアルコキシ基；または (v) C₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基を表す；または、R³、R⁴ が互いに環を形成し、(e) (i) C₁ ~ C₅ のアルキル基、または (ii) - (CH₂)_n R²⁰ (式中、n²⁰ は0、1または2を表し、R²⁰はカルボキシル基を表すか、またはカルボキシル基もしくはC₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基で置換されていてもよいC₃ ~ C₈ のシクロアルキル基を表す) で置換されていてもよいアミノ基；(f)

【化10】

(式中、R²¹はカルボキシル基またはC₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基を表す)；(g)

【化11】



(式中、kは1、2、3または4を表し、R⁷は(i) ヒドロキシル基；(ii) ヒドロキシル基もしくはC₁ ~ C₅ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；または (iii) C₁ ~ C₅ のアルコキシ基を表す)；(h)

【化12】



(i)

【化13】



(j)

【化14】



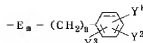
；または (k)

【化15】



を表す。R⁵は(a) ヒドロキシル基；(b) C₁ ~ C₅ のアルキル基；(c) C₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基；(d) C₁ ~ C₅ のアルカノイルオキシ基；(e) カルボキシル基；(f)

【化16】



(式中、mは0または1を表し、nは0、1、2または3を表し、Eは(i) 酸素原子；(ii) -NHSO₂-；(iii) -NHCO-；または (iv) -NR⁷- (式中、R⁷は1) 水素原子；2) C₁ ~ C₅ のアルキル基；もしくは3) ヒドロキシル基、カルボキシル基、もしくはC₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基で置換されていてもよいC₁ ~ C₅ のアルキル基を表す)を表し、Y¹、Y²、Y³はそれぞれ独立して、(i) 水素原子；(ii) ハロゲン原子；(iii) ヒドロキシル基；(iv) C₁ ~ C₅ のアルキル基；または (v) C₁ ~ C₅ のアルコキシ基を表す)；(g) -O- (CO)_p -G-COR⁸ (式中、pは0または1を表し、Gは(i) ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されていてもよいC₁ ~ C₅ のアルキレン基；または (ii)

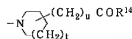
【化17】



を表し、R⁸は(i) ヒドロキシル基；(ii) C₁ ~ C₅ のアルコキシ基；または (iii) C₁ ~ C₅ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基を表す)；(h) -NR⁹ R¹⁰ (式中、R⁹、R¹⁰はそれぞれ独立して、

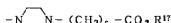
(i) 水素原子；(ii) C₁ ~ C₅ のアルキル基；(iii) C₁ ~ C₅ のアルコシカルボニル基で置換されていてもよいC₃ ~ C₈ のシクロアルキル基；または (iv) - (CO)_q -L- (CO)_r R¹¹ (式中、qおよびrは0または1を表し、Lは1) ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されていてもよく、酸素原子を介してもよいC₁ ~ C₅ のアルキレン基；または2) C₃ ~ C₈ のシクロアルキレン基を表し、R¹¹は1) ヒドロキシル基；2) C₁ ~ C₂₀ のアルコキシ基；3) ビバロイルオキシメトキシ基；または4) -NR¹² R¹³ (式中、R¹²はa) 水素原子；b) ヒドロキシル基；またはc) C₁ ~ C₅ のアルキル基を表し、R¹³はa) 水素原子；b) フェニル基、カルボキシル基もしくはヒドロキシル基で置換されていてもよいC₁ ~ C₅ のアルキル基；c) C₁ ~ C₇ のアルコシカルボニル基；d) シアノ基；e) フェニル基もしくはC₁ ~ C₅ のアルキル基で置換されていてもよいカルボキシル基；f) フェニル基もしくはC₁ ~ C₅ のアルキル基で置換されていてもよいスルホニル基；またはg) C₁ ~ C₅ のアルカノイル基を表す)を表すか、またはR⁹、R¹⁰が一併になって環を形成し、(v)

【化18】



(式中、tおよびuは0、1または2を表し、R¹⁴は

1) ヒドロキシル基; 2) $C_1 \sim C_{20}$ のアルコキシ基;
3) ビバロイルオキシメトキシ基; 4) $-NR^{15}R$
¹⁶ (式中、 R^{15} は a) 水素原子; b) ヒドロキシル基;
または c) $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表し、 R^{16} は a)
水素原子; b) フェニル基、カルボキシル基および/
またはヒドロキシル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$
のアルキル基; または c) シアノ基を表す); (vi)
【化19】



【式中、s は 0、1、または 2 を表し、 R^{17} は 1) ヒ
ドロキシル基; 2) $C_1 \sim C_{20}$ のアルコキシ基; 3) ビバ
ロイルオキシメトキシ基; または 4) ヒドロキシル基も
しくは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基で置換されていてもよい
アミノ基を表す] を表す] を表す] を表す] を表すか、または、
(2)

【化20】



(式中、C y A はベンゼン環、ビリジン環、またはピロ
ール環を表し、Q はハロゲン原子で置換されていてもよ
いフェニル基を表し、V は (1) 水素原子、(2) C_1
 $\sim C_6$ のアルコキシカルボニル基、(3) カルボキシル
基、または (4) $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基
もしくはカルボキシル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$
のアルキル基を表す] を表す] で表されるエチニル
ビリジン誘導体並びにそれらの水和物、薬理的に許
容される塩、光学活性形、ラセミ体およびジアステレオ
マー混合物。

【請求項2】 一般式【1】中、A、B が一緒になっ
て環を形成していることを特徴とする請求項1記載のエチ
ニルビリジン誘導体、並びに、それらの水和物、薬理
学的に許容される塩、光学活性形、ラセミ体、及びジ
アステレオマー混合物。

【請求項3】 請求項1または2に記載の化合物および
薬理的に許容される塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項4】 チロシンキナーゼの活性の亢進に起因す
る疾患に対する予防及び/又は治療剤として使用される
請求項3記載の医薬組成物。

【請求項5】 抗癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害
剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤または癌細胞増殖抑制薬
として使用される請求項3記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、新規なエチニル
ビリジン誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明はチ
ロシン特異的プロテインキナーゼ（以下、チロシンキ
ナーゼ）阻害活性を有するエチニルビリジン誘導体に関

する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 癌の
化学療法においては、DNA合成を阻害する薬剤や細胞
分裂を阻害する薬剤が多く用いられている。これらの薬
剤は一般には細胞に対し毒性を示し、急速に分裂する癌
細胞に対しその作用が有効である場合もあるが、多くの
場合その作用が癌細胞に限定されないため強い毒性を有
し、その結果それに基づく副作用が大きな問題になっ
ているのが現状である。

【0003】 チロシンキナーゼは細胞の分化・増殖や細
胞内情報伝達機構において中心的な機能を司ることが良
く知られている。したがって細胞内チロシンキナーゼ活
性の制御の破綻は細胞の分化増殖機構や細胞情報伝達機
構の異常をもたらし、多くの疾患の発症に直接的に関与
するものと考えられている。例えば動脈硬化 (Am.
J. Physiol. 1991, 260 (4-part
1), C721-C730.); Biochem. Bi
ophys. Res. Commun. 1993, 192
(3), 1319-1326. 等)、血小板凝集 (FE
BS Letters. 1990, 263 (1), 10
4-108.; FEBS Letters. 1992,
309 (1), 10-14. 等)、免疫異常 (FEBS
Letters. 1991, 279 (2), 319-
322.; J. Immunol. 1991, 146
(9), 2965-2971.; Nature, 199
2, 358, 253-255. 等)、乾癬 (J. In
vest. Dermatol. 1990, 95, 75-9
5); 炎症 (Molecular Pharmacol
ogy. 1990, 37, 519-525.; In
ternational Immunology. 199
2, 4 (4), 447-453. 等) 等である。またチ
ロシンキナーゼ活性は正常細胞に比べ、より頻りに癌
細胞において検出されることも知られている (Cel
l, 1987, 50, 823)。なかでもHER2、E
GFレセプター等の増殖因子受容体チロシンキナーゼは
癌の形成への関与が大きいことが明らかとなっており
、臨床的にもヒト癌細胞においてこの受容体チロシ
ンキナーゼ活性が特に亢進していることも見いだされて
いる (Cancer Res. 1991, 51, 4430
-4435; Cancer Res. 1992, 52,
3636-3641.; Cancer Chemoth
er. Pharmacol. 1993, 32, 1-1
9. 等)。さらに、脳、肝、胃腸、頭頸部、膀胱、前立
腺、卵巣、食道、子宮等、数多くの腫瘍においてHER
2、EGFレセプターのチロシンキナーゼが過剰に発現
していることも示されている (Med. Bull., 1
991, 47, 87; Expert. Opin. In
vest. Drugs, 1994, 3 (6), 577-5
95; 特開平5-208911)。また癌の転移に関係

中、 X^{15} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を表し、 X^{13} および X^{14} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す); (8)

【0018】

【化27】



【0019】(式中、 X^{16} および X^{17} は水素原子または $C_1 \sim C_5$ のアルキル基を表す)を表し、 R^1 は(1)水素原子;(2)ハロゲン原子;(3)ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基;(4)フェニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基;(5)カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基;(6)ヒドロキシル基;または(7) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルカノイル基で置換されていてもよいアミノ基を表し、 R^2 は(1)

【0020】

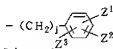
【化28】



【0021】<式中、 R^3 、 R^4 はそれぞれ独立して、(a)水素原子;(b)ハロゲン原子、ビリジル基、ピリダジニル基、もしくは $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ のアルキル基;(c) $-\text{COR}^6$ (式中、 R^6 は(i)ヒドロキシル基;(ii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基;(iii) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基;または(iv)ハロゲン原子もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基で置換されていてもよいフェニル基を表す);(d)

【0022】

【化29】



【0023】(式中、jは0、1、2または3を表し、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 はそれぞれ独立して、(i)水素原子;(ii)ハロゲン原子;(iii)ヒドロキシル基;(iv) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基;または(v) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基を表す);または、 R^3 、 R^4 が互いに環を形成し、(e)(i) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基、または(ii) $-(\text{CH}_2)_n-$ R^{20} (式中、 n は0、1または2を表し、 R^{20} はカルボキシル基を表すか、またはカルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル基を表す)で置換されていてもよい

アミノ基;(f)

【0024】

【化30】



【0025】(式中、 R^{21} はカルボキシル基または $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基を表す);(g)

【0026】

【化31】



【0027】(式中、kは1、2、3または4を表し、 R^7 は(i)ヒドロキシル基;(ii)ヒドロキシル基もしくは $C_1 \sim C_5$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基;または(iii) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシ基を表す);(h)

【0028】

【化32】



【0029】(i)

【0030】

【化33】



【0031】(j)

【0032】

【化34】



【0033】;または(k)

【0034】

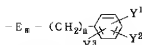
【化35】



【0035】を表す。 R^{21} は(i)ヒドロキシル基;(b) $C_1 \sim C_5$ のアルキル基;(c) $C_1 \sim C_5$ のアルコキシカルボニル基;(d) $C_1 \sim C_5$ のアルカノイルオキシ基;(e)カルボキシル基;(f)

【0036】

【化36】



【0037】〔式中、mは0または1を表し、nは0、1、2または3を表し、Eは(i) 酸素原子；(ii) $-\text{NHSO}_2-$ ；(iii) $-\text{NHCO}-$ ；または(iv) $-\text{NR}^7-$ 〔式中、 R^7 は1) 水素原子；2) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基；もしくは3) ヒドロキシル基、カルボキシル基、もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されているよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基を表す〕を表し、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 はそれぞれ独立して、(i) 水素原子；(ii) ハロゲン原子；(iii) ヒドロキシル基；(iv) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基；または(v) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルコキシ基を表す〕；(g) $-\text{O}-$ (CO)_p $- \text{G} - \text{COR}^8$ 〔式中、pは0または1を表し、Gは(i) ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されているよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキレン基；または(ii)

【0038】

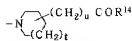
【化37】



【0039】を表し、 R^9 は(i) ヒドロキシル基；(ii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルコキシ基；または(iii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基で置換されているよいアミノ基を表す〕；(h) $-\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ 〔式中、 R^9 、 R^{10} はそれぞれ独立して、(i) 水素原子；(ii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基；(iii) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルコキシカルボニル基で置換されているよい $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ のシクロアルキル基；または(iv) $-(\text{CO})_q - \text{L} - (\text{CO})_r \text{R}^{11}$ 〔式中、qおよびrは0または1を表し、Lは1) ヒドロキシル基もしくはアセトキシ基で置換されているよく、酸素原子を介していてもよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキレン基；または2) $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ のシクロアルキレン基を表し、 R^{11} は1) ヒドロキシル基；2) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ のアルコキシ基；3) ピパロイルオキシメトキシ基；または4) $-\text{NR}^{12} \text{R}^{13}$ 〔式中、 R^{12} はa) 水素原子；b) ヒドロキシル基；またはc) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基を表し、 R^{13} はa) 水素原子；b) フェニル基、カルボキシル基もしくはヒドロキシル基で置換されているよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基；c) $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ のアルコキシカルボニル基；d) シアノ基；e) フェニル基もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基で置換されているよいカルボニル基；f) フェニル基もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基で置換されているよいスルホニル基；またはg) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルカノイル基を表す〕〕を表すか、または R^9 、 R^{10} が一緒になって環を形成し、(v)

【0040】

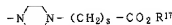
【化38】



【0041】〔式中、tおよびuは0、1または2を表し、 R^{14} は1) ヒドロキシル基；2) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ のアルコキシ基；3) ピパロイルオキシメトキシ基；4) $-\text{NR}^{15} \text{R}^{16}$ 〔式中、 R^{15} はa) 水素原子；b) ヒドロキシル基；またはc) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基を表し、 R^{16} はa) 水素原子；b) フェニル基、カルボキシル基および/またはヒドロキシル基で置換されているよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基；またはc) シアノ基を表す〕〕；(vi)

【0042】

【化39】



【0043】〔式中、sは0、1、または2を表し、 R^{17} は1) ヒドロキシル基；2) $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ のアルコキシ基；3) ピパロイルオキシメトキシ基；または4) ヒドロキシル基もしくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基で置換されているよいアミノ基を表す〕を表すか、または、(2)

【0044】

【化40】



【0045】〔式中、Cyはベンゼン環、ビリジン環、またはピロール環を表し、Qはハロゲン原子で置換されているよいフェニル基を表し、Vは(1) 水素原子、(2) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルコキシカルボニル基、(3) カルボキシル基、または(4) $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルコキシカルボニル基もしくはカルボキシル基で置換されているよい $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ アルキル基を表す〕を表す〕；これらの化合物および薬学的に許容される塩を含んでなる医薬組成物に存する。本発明の医薬組成物は、チロシンキナーゼの活性の亢進に起因する疾患に対する予防及び/又は治療剤、具体的には、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、癌細胞増殖抑制薬として使用される。なお、以下、本発明においてはこれらを単に「チロシンキナーゼ阻害薬」ともいう。

【0046】

【発明の実施の形態】以下、本発明につき詳細に説明する。本発明の化合物は前記一般式(I)で表されるエチニルビリミジン誘導体である。一般式(I)において、定義されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_5$ のアルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル

基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、ネオペンチル基等が挙げられ、C₁~C₅のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基等が挙げられる。C₁~C₅のアルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチル基、イソブチル基、パレリル基等が挙げられる。

【0047】また前記一般式(1)で表される本発明のエチルビリミジン誘導体は、公知の方法により相当する酸または塩基によって塩に変換される。形成しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、炭酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、あるいは脂肪酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、しゅう酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等の有機酸の塩が

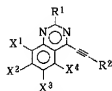
挙げられる。また、エチルビリミジン誘導体がカルボン酸等の酸性基を有する場合には、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属の塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属の塩、あるいは、アンモニウム塩、薬理学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、フェニルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシエチル)アミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。なお、エチルビリミジン誘導体が第3級のアミノ基および/またはビリジル基を有する場合には、それぞれ、アンモニウム塩、ビリジニウム塩を形成する場合もある。

【0048】なお、本発明のエチルビリミジン誘導体は、水和物も形成することができる。以下、本発明の具体例を示す。以下、Meは、メチル基を、Etはエチル基を、Prはプロピル基を、Buはブチル基を、Phはフェニル基を表す。

【0049】

【表1】

表 - 1




R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	H	OMe	H	
H	H	H	OBt	H	
H	H	H	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OBt	H	
H	H	OMe	O ^t Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Bu	H	
H	H	OMe	OH	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	OMe	OMe	H	H	

【表2】

【0050】


表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	O ^t Bu	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O		H	
H	H	H	O-CH ₂ -O		
H	H	C-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O-(CH ₂) ₃ -O		H	
H	H	H	Cl	H	
H	H	Cl	Cl	H	
H	H	H	Br	H	
H	H	H	I	H	
H	H	Me	Me	H	
H	O-CH ₂ -O		H	H	
H	OBt	OBt	H	H	
H	H	H	CEt	OBt	
H	H	H	O ^t Bu	H	
H	H	O ^t Bu	CMe	H	
H	H	Bt	Bt	H	
H	H	Br	Br	H	
H	H	H	-NMe	H	
H	H	-NMe	H	H	
H	H	H	-NH ₂	H	
H	H	-NH ₂	H	H	

【 0 0 5 1 】

【表 8】


表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
F	H	H	-NMe ₂	H	
H	H	-NMe ₂	H	H	
-NH ₂	H	OMe	OMe	H	
-NH ₂	H	OBt	OBt	H	
-NH ₂	H	OPr	OPr	H	
-NH ₂	H	OPr	OPr	H	
-NH ₂	H	O-CH ₂ -O		H	
-NH ₂	H	H	-NMe ₂	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	H	-NMe ₂	H	
Cl	H	OMe	OMe	H	
Cl	H	OBt	OBt	H	
-NMe ₂	H	OMe	OMe	H	
-NMe ₂	H	H	H	H	
-OMe	H	OMe	OMe	H	
OC(=O)CO ₂ H	H	OMe	OMe	H	
OC(=O)CO ₂ H	H	OBt	OBt	H	
Me	H	H	H	H	
Ph	H	OBt	OBt	H	
Ph	H	H	H	H	

【 0 0 5 2 】

【 表 4 】


表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	H	OMe	H	
H	H	H	OEt	H	
H	H	H	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OEt	H	
H	H	OMe	O ⁿ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Bu	H	
H	H	OMe	OH	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁿ Pr	O ⁿ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁿ Pr	OMe	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	OMe	OMe	H	H	
H	H	O ⁱ Bu	OMe	H	
H	H	O ⁱ Bu	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O		H	
H	H	H	O-CH ₂ -O		
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	

【0053】

【表5】


表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	O-(CH ₂) ₃ -O		H	
H	H	H	Cl	H	
H	H	Cl	Cl	H	
H	H	H	Br	H	
H	H	H	F	H	
H	H	Me	Me	H	
H	O-CH ₂ -O		H	H	
H	OEt	OEt	H	H	
H	H	H	OEt	OEt	
H	H	H	O ^t Bu	H	
H	H	O ^t Bu	OMe	H	
H	H	Et	Et	H	
H	H	Br	Br	H	
H	H	H	-NMe	H	
H	H	-NMe	H	H	
H	H	H	-NH ₂	H	
H	H	-NH ₂	H	H	
H	H	H	-NMe ₂	H	
H	H	-NMe ₂	H	H	

【 0 0 5 4 】

【 表 6 】


表 - I (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
-NH ₂	H	OMe	OMe	H	
-NH ₂	H	OEt	OEt	H	
-NH ₂	H	OPr	OPr	H	
-NH ₂	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
-NH ₂	H	O-CH ₂ -O		H	
-NH ₂	H	H	-NMe ₂	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	H	-NMe ₂	H	
Cl	H	OMe	OMe	H	
Cl	H	OEt	OEt	H	
-NMe ₂	H	OMe	OMe	H	
-NMe ₂	H	H	H	H	
-OMe	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OEt	OEt	H	
Me	H	H	H	H	
Ph	H	OEt	OEt	H	
Ph	H	H	H	H	

【 0 0 5 5 】

【表 7】


表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	H	OMe	H	
H	H	H	OEt	H	
H	H	H	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OEt	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OBu	H	
H	H	OMe	OH	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	OMe	OMe	H	H	
H	H	OBu	OMe	H	
H	H	O-CH2-O		H	
H	H	H	O-CH2-O		
H	H	O-(CH2)2-O		H	

【0056】

【表8】


表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	O-(CH ₂) ₃ -O	H	H	
H	H	H	Cl	H	
H	H	Cl	Cl	H	
H	H	H	Br	H	
H	H	H	F	H	
H	H	Me	Me	H	
H	O-CH ₂ -O	H	H	H	
H	OEt	ORt	H	H	
H	H	H	OEt	OEt	
H	H	H	O ^t Bu	H	
H	H	O ^t Bu	OMe	H	
H	H	Bt	Et	H	
H	H	Br	Br	H	
H	H	H	-NMe	H	
H	H	-NMe	H	H	
H	H	H	-NH ₂	H	
H	H	NH ₂	H	H	
H	H	H	-NO ₂	H	
H	H	-NMe ₂	H	H	

【0057】

【表9】


表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
-NH ₂	H	OMe	OMe	H	
-NH ₂	H	OBt	OBt	H	
-NH ₂	H	OPr	OPr	H	
-NH ₂	H	OPr	OPr	H	
-NH ₂	H	O-CH ₂ -O		H	
-NH ₂	H	H	-NMe ₂	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	H	-NMe ₂	H	
Cl	H	OMe	OMe	H	
Cl	H	OBt	OBt	H	
-NMe ₂	H	OMe	OMe	H	
-NMe ₂	H	H	H	H	
-OMe	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OMe	OMe	H	
OCH ₂ CO ₂ H	H	OBt	OBt	H	
Me	H	H	H	H	
Ph	H	OBt	OBt	H	
Ph	H	H	H	H	

【 0 0 5 8 】

【 表 1 0 】


表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	H	OMe	H	
H	H	H	OEt	H	
H	H	H	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OEt	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OBu	H	
H	H	OMe	OH	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	OMe	OMe	H	H	
H	H	OBu	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O		H	
H	H	H	O-CH ₂ -O		
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	

【 0 0 5 9 】

【 表 1 1 】


表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	O-(CH ₂) ₃ -O	H	H	
H	H	H	Cl	H	
H	H	Cl	Cl	H	
H	H	H	Br	H	
H	H	H	F	H	
H	H	Me	Me	H	
H		O-CH ₂ -O	H	H	
H	OBt	OBt	H	H	
H	H	H	OBt	OBt	
H	H	H	OBu	H	
H	H	OBu	OMe	H	
H	H	Et	Bt	H	
H	H	Br	Br	H	
H	H	H	-NMe	H	
H	H	-NMe	H	H	
H	H	H	-NH ₂	H	
H	H	-NH ₂	H	H	
H	H	H	-NMe ₂	H	
H	H	-NMe ₂	H	H	

【 0 0 6 0 】

【表 1 2】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
-NH ₂	H	OMe	OMe	H	
-NH ₂	H	OBt	OBt	H	
-NH ₂	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
-NH ₂	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
-NH ₂	H	O-CH ₂ -O		H	
-NH ₂	H	H	-NMe ₂	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	H	-NMe ₂	H	
Cl	H	OMe	OMe	H	
Cl	H	OBt	OBt	H	
-NMe ₂	H	OMe	OMe	H	
-NMe ₂	H	H	H	H	
-OMe	H	OMe	OMe	H	
OC(=O)CO ₂ H	H	OMe	OMe	H	
OC(=O)CO ₂ H	H	OBt	OBt	H	
Me	H	H	H	H	
Ph	H	OBt	OBt	H	
Ph	H	H	H	H	

【 0 0 6 1 】

【表 1 3】



表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	X3	X4	R2
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	C-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0062】

【表14】

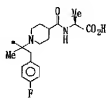
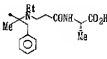
表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	X3	X4	R2
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OIPr	OIPr	H	
H	H	OMe	OIPr	H	
H	H	OMe	OBu	H	
H	H	OIPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ -O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OIPr	OIPr	H	
H	H	OMe	OIPr	H	
H	H	OIPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0063】

【表15】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	C-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0064】

【表16】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 6 5 】

【 表 1 7 】



表 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ -O-	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0066】

【表18】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
E	H	OMe	OMe	H	
E	H	OEt	OEt	H	
E	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
E	H	OMe	OPr	H	
E	H	OMe	OBu	H	
E	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH2O-		H	
H	H	O-(CH2)2-O		H	
E	H	H	NMe2	H	
H	H	NMe2	H	H	
NH2	H	OEt	OEt	H	
NH2	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	O-CH2O		H	
H	H	H	NMe2	H	
H	H	NMe2	H	H	
H	H	O-(CH2)2-O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH2	H	OMe	OMe	H	
NH2	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 6 7 】

【表 1 9】


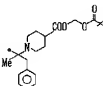
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 6 8 】

【 表 2 0 】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 6 9 】

【 表 2 1 】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OBt	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0070】

【表22】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ^t Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	C-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 7 1 】

【 表 2 3 】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0072】

【表24】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ -O-	H	H	
H	H	C-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ -O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 7 3 】

【 表 2 5 】



表 - 1 (つづき)

R1	X1	X2	X3	X4	R2
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ -O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OBt	OBt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OBt	OBt	H	
F	H	OBt	OBt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0074】

【表26】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ O-		H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O		H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 7 5 】

【 表 2 7 】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ -O-	H	H	
H	H	C-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0076】

【表28】



表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Bu	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ -O-	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	OMe	O ⁱ Pr	H	
H	H	O ⁱ Pr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0077】

【表29】



表 - I (つづき)

R1	X1	X2	X3	X4	R2
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	-O-CH ₂ -C-	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
F	H	OMe	OMe	H	
F	H	OEt	OEt	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	OPr	OPr	H	
H	H	OMe	OPr	H	
H	H	OPr	OMe	H	
H	H	O-CH ₂ O	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	O-(CH ₂) ₂ -O	H	H	
H	H	OPr	OPr	H	
NH ₂	H	OMe	OMe	H	
NH ₂	H	OEt	OEt	H	
F	H	OEt	OEt	H	
F	H	OMe	OMe	H	

【0078】

【表30】





表 - I (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OMe	OMe	H	

【0079】

【表31】





表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 8 0 】

【 表 3 2 】





表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【0081】

【表33】





表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 8 2 】

【 表 3 4 】





表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH2O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH2O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH2O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH2O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 8 3 】

【 表 3 5 】

表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	

【 0 0 8 4 】

【 表 3 6 】





表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH2O-		H	
H	H	H	NMe2	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe2	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH2O-		H	
H	H	H	NMe2	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe2	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH2O-		H	
H	H	H	NMe2	H	
H	H	NMe2	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH2O-		H	
H	H	H	NMe2	H	
H	H	NMe2	H	H	
H	H	H	H	H	

【0085】

【表37】



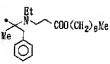

表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 8 6 】

【 表 3 8 】





表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	

【0087】

【表39】




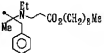
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	

【 0 0 8 8 】

【 表 4 0 】

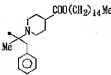
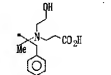
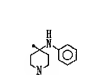
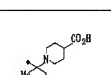

表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	

【0089】

【表41】





表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	

【 0 0 9 0 】

【 表 4 2 】





表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
F	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 9 1 】

【 表 4 3 】






表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	

【 0 0 9 2 】

【 表 4 4 】




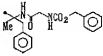
表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 9 3 】

【 表 4 5 】





表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	

【 0 0 9 4 】

【 表 4 6 】





表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【 0 0 9 5 】

【 表 4 7 】





表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OEt	OEt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-	H	H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	

【 0 0 9 6 】

【 表 4 8 】

表 - 1 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	
H	H	H	H	H	
H	H	OMe	OMe	H	
H	H	OBt	OBt	H	
H	H	O ⁱ Pr	O ⁱ Pr	H	
H	H	-OCH ₂ O-		H	
H	H	H	NMe ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	H	

【0097】

【表 49】

表 - 2





R ¹	X ⁶	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0098】

【表50】



表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁺ Pr	H	H	
H	O ⁺ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁺ Pr	H	H	
H	O ⁺ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0099】

【表51】



表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0100】

【表52】



表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁺ Pr	H	H	
H	O ⁺ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁺ Pr	H	H	
H	O ⁺ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0101】

【表53】



表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0102】

【表54】



表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0103】

【表55】

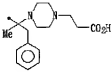

表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0104】

【表56】



表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0105】

【表57】



表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0106】

【表58】



表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NE ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr ₁	H	H	
H	OPr ₂	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NE ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NE ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr ₁	H	H	
H	OPr ₂	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0107】

【表59】



表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NHMe	H	H	
H	H	NHMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0108】

【表60】



表 - 2 (つづき)

R ¹	X ⁵	X ⁶	X ⁷	R ²
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0109】

【表61】



表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NO2	H	H	
H	H	NO2	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe2	H	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	H	NMe2	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NOt2	H	H	
H	H	Cl	H	
NH2	H	H	H	
H	H	H	H	
H	NH2	H	H	
H	H	NH2	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe2	H	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	H	NMe2	
H	OMe	H	H	
H	OPr	H	H	
H	OPr	H	H	
H	NOt2	H	H	
H	H	Cl	H	
NH2	H	H	H	

【0110】

【表62】


表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0111】

【表63】

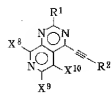
表 - 2 (つづき)

R1	X5	X6	X7	R2
H	H	H	H	
H	NH ₂	H	H	
H	H	NH ₂	H	
H	NMe	H	H	
H	H	NMe	H	
H	NMe ₂	H	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	H	NMe ₂	
H	OMe	H	H	
H	O ⁿ Pr	H	H	
H	O ⁱ Pr	H	H	
H	NEt ₂	H	H	
H	H	Cl	H	
NH ₂	H	H	H	

【0112】

【表64】

表 - 3







R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	F	H	

【0113】

【表65】

表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	Me	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【表 66】

【0114】

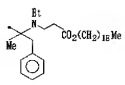
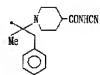
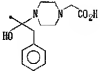
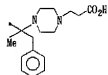
表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NMe	H	
H	H	NH2	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	NEt2	H	
H	H	F	H	
H	H	NMe	H	
H	H	NH2	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	NEt2	H	
H	H	F	H	
H	H	NMe	H	
H	H	NH2	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	NEt2	H	
H	H	F	H	
H	H	NMe	H	
H	H	NH2	H	
H	H	NMe2	H	
H	H	NEt2	H	
H	H	F	H	

【0115】

【表67】





表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	Me	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【0116】

【表68】






表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	Me	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【0117】

【表69】





表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁶	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	NMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	NMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【0118】

【表70】





表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	Me	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【0119】

【表 71】

表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	Me	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【0120】

【表72】

表 - 3 (つづき)

R ¹	X ⁸	X ⁹	X ¹⁰	R ²
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	
H	H	NHMe	H	
H	H	NH ₂	H	
H	H	NMe ₂	H	
H	H	NEt ₂	H	
H	H	F	H	

【0121】

【表73】

表 - 4







R ¹	W	X ¹³	X ¹⁴	R ²
H	OMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	OMe	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	OMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	

【0122】

【表74】





表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Bt	
H	N	N	Me	
H	N	Me	Me	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Bt	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	

【0123】

【表75】





表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	N	N	Me	
H	N	Me	Me	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	

【0124】

【表76】



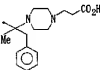
表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	N	N	Me	
H	N	Me	Me	
H	CH	H	Me	

【0125】

【表77】





表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	

【0126】

【表78】




表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	N	N	Me	
H	N	Me	Me	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	Me	Me	
H	N	H	Me	
H	N	Me	Me	
H	N	H	Et	

【0127】

【表79】

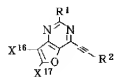
表 - 4 (つづき)

R	W	X	X	R
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	
H	CH	H	H	
H	CH	H	Me	
H	CMe	Me	H	
H	N	H	H	
H	N	Me	H	
H	N	H	Me	
H	N	H	Et	

【0128】

【表80】

表 - 5


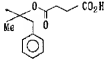
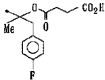


R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NE ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0129】

【表81】




表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0130】

【表 82】




表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0131】

【表83】




表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	F	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
F	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	

【0132】

【表84】




表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NE ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0133】

【表85】




表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0134】

【表86】

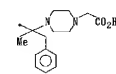
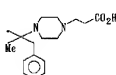
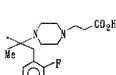
表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0135】

【表 87】




表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NE ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	

【0136】

【表88】


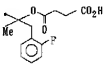

表 ー 5 (つづき)

R1	X16	X17	R2
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0137】

【表89】

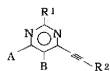
表 - 5 (つづき)

R ¹	X ¹⁶	X ¹⁷	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0138】

【表90】

表 - 6






R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	-NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	-NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	-NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	-NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	-NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	-NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	

【0139】

【表91】




表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NO ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NH ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NO ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NH ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NO ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NH ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0140】

【表92】




表 - 8 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{Et} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0141】

【表93】

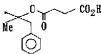
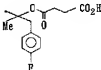

表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【 0 1 4 2 】

【 表 9 4 】

表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NE ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NE ₂	NO ₂	
NH ₂	NE ₂	NH ₂	
H	NE ₂	NO ₂	
H	NE ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NE ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NE ₂	NO ₂	
H	NE ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NE ₂	NO ₂	
NH ₂	NE ₂	NH ₂	

【0143】

【表95】


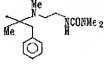
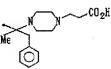
表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NO ₂	NO ₂	
NH ₂	NE ₂	NH ₂	
H	NO ₂	NO ₂	
H	NE ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0144】

【表96】




表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【 0 1 4 5 】

【 表 9 7 】





表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NO ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NH ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
SE ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NO ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NH ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NO ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{array}$	NH ₂	
H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{array}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0146】

【表98】




表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NE ₂	NO ₂	
H	NE ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NE ₂	NO ₂	
NH ₂	NE ₂	NH ₂	
H	NE ₂	NO ₂	
H	NE ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NE ₂	NO ₂	
NH ₂	NE ₂	NH ₂	
H	NE ₂	NO ₂	
H	NE ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NE ₂	NO ₂	
NH ₂	NE ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	

【0147】

【表99】




表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NE ₂	NO ₂	
H	NE ₂	NH ₂	
H	H-NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H-NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H-NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NE ₂	NO ₂	
NH ₂	NE ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NE ₂	NH ₂	
H	H-NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H-NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H-NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NE ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	H-NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H-NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H-NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0148】

【表100】



表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NO ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ Et	NH ₂	
H	H -NCH ₂ CO ₂ H	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	

【0149】

【表101】

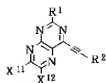
表 - 6 (つづき)

R ¹	A	B	R ²
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CCl}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	NH ₂	NO ₂	
H	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NO ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \end{smallmatrix}$	NH ₂	
NH ₂	Me	H	
NH ₂	NH ₂	NO ₂	
NH ₂	NH ₂	NH ₂	
H	$\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \\ \text{-NCH}_2\text{CO}_2\text{H} \end{smallmatrix}$	NO ₂	

【0150】

【表102】

表 - 7






R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0151】

【表103】




表 - 7 (つづき)

R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0152】

【表104】

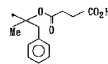
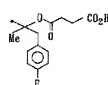
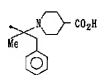
表 104 (つづき)

R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	E	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
P	Me	Me	
E	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0153】

【表105】




表 105 (つづき)

R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	

【0154】

【表106】



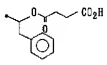
表 - 7 (つづき)

R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0155】

【表107】

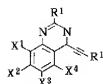
表 - 7 (つづき)

R ¹	X ¹¹	X ¹²	R ²
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
NHMe	Me	Me	
OMe	Me	Me	
F	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	
H	H	H	
H	Me	Me	
H	Et	Et	
H	ⁿ Pr	ⁿ Pr	
H	H	Me	
H	Me	H	
NH ₂	Me	Me	

【0156】

【表108】

表 - 8



R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H		OMe	H	
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
		H			
		H			
		H			
		H			
		H	NO ₂		
		OMe			

【0157】

【表109】

表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H		OMe	H	
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
		H			
		H			
		H			
		H			
		H	NO ₂		
		OMe			

【0158】

【表110】




















表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	Y ⁴	R ²
H	H		OMe	H	
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
		H			
		H			
		H			
		H			
		H	NO ₂		
		OMe			

【0159】

【表111】



















表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H		OMe	H	
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		

【0160】

【表112】






















表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H		OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		

【0161】

【表113】













表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H		OMe	H	
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
			OMe		
					
					
		H			
		H			
		H			
		H			
		H	NO ₂		
		OMe			

【0162】

【表114】



表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
			OMe				
			OMe				
		H					
			OMe				
		OMe					
		H	H	H			
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
			OMe				
			OMe				
		H					
			OMe				
		OMe					

【0163】

【表115】













表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	I			
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				
		H	H	II			
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				

【0164】

【表116】



表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	Y ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
			OMe				
			OMe				
		H					
			OMe				
		OMe					
		H	H				
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
			OMe				
			OMe				
		H					
			OMe				
		OMe					

【0165】

【表117】


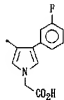
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H	H	
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0166】

【表118】


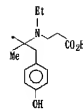
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	Y ⁴	R ²
H	H	H	H	E	
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentadienyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H	E	
		OMe	OMe		
		OBt	OBt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentadienyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0167】

【表119】

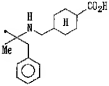
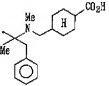
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				
		H	H	H			
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				

【0168】

【表120】

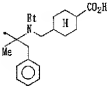
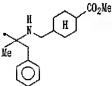
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~C ₅ H ₄	OMe				
		OMe	O~OMe				
		H	H				
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~C ₅ H ₄	OMe				
		OMe	O~OMe				

【0169】

【表121】

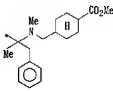
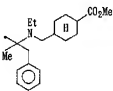
表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				
		H	H	H			
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				

【0170】

【表122】



表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	Y ²	Y ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentadienyl	OMe				
		OMe	O~OMe				
		H	H	H			
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentadienyl	OMe				
		OMe	O~OMe				

【0171】

【表123】



表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		C~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentadienyl	OMe				
		OMe	O~OMe				
		H	H				
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		C~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentadienyl	OMe				
		OMe	O~OMe				

【0172】

【表124】



表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		C~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				
		H	H	H			
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		C~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	C~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				

【0173】

【表125】







表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				
		H	H				
		OMe	OMe				
		OEt	OEt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				

【0174】

【表126】



表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		 O	OMe				
		H	O~OMe				
		 O	OMe				
		OMe	O~OMe				
	H	H	H				
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		 O	OMe				
		H	O~OMe				
		 O	OMe				
		OMe	O~OMe				

【0175】

【表127】



表 - 9 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H	H	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0176】

【表128】



表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	Y ²	Y ³	X ⁴	R ²		
H	H	H	H	H			
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				
		H	H	H			
		OMe	OMe				
		OBt	OBt				
		-OCH ₂ O-					
		H	NMe ₂				
		O~OMe	OMe				
		O~N~O	OMe				
		H	O~OMe				
		O~Cyclopentyl	OMe				
		OMe	O~OMe				

【0177】

【表129】

表 - 8 (つづき)

R ¹	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ²
H	H	H	H	H	
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		
		H	H		
		OMe	OMe		
		OEt	OEt		
		-OCH ₂ O-			
		H	NMe ₂		
		O~OMe	OMe		
		O~N~O	OMe		
		H	O~OMe		
		O~Cyclopentyl	OMe		
		OMe	O~OMe		

【0178】本発明化合物の製造法

1) 上記一般式 (I) で表される化合物のうち、R¹ が水素原子；塩素原子、臭素原子；フェニル基で置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基；無置換のアミノ基；ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を

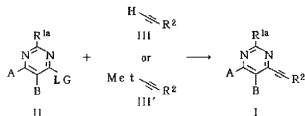
表す化合物の製造法

例えばScheme 1の様なルートで製造できる。

【0179】

【化41】

Scheme 1



【0180】(式中、LGは塩素原子、パラトルエンシルホニル基等の脱離基を表し、R^{1a}は既に定義したR¹のうち、水素原子、塩素原子、臭素原子、アミノ基、フェニル基で置換されていてもよいC₁～C₆のアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表す。A、B及びR²は既に定義した通り。Meはリチウム、ハロゲン化マグネシウム、トリアルキルスズ等の

金属原子団を表す)

すなわち、化合物IIと化合物IIIをテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒中、あるいはそれらの混合溶媒中、1～10当量のトリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン等の塩基、0.001～

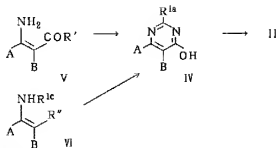
0.5当量のPd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂等のパラジウム錯体、0.001~0.5当量のCuI、CuCl等の銅(I)化合物の存在下、あるいは非存在下、+20℃~+200℃で5分間~48時間反応させることにより化合物Iを製造することができる。この際、化合物IIIの代わりに、化合物IIIをテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒中でブチルチウム、臭化エチルマグネシウム等の有機金属化合物を用いて調整できるアセチリドIII' (Me t=リ

チウム、ハロゲン化マグネシウム) やさらにこれを塩化トリアルキルスズ化合物やトリアルコキシホウ素化合物と作用させて調整できるIII' (Me t=S nR₃、B(OR)₂) (Rは低級アルキル基、または水素原子を表す) を用いる事もできる。化合物IIはその構造に応じ、次のようにして製造できる (Scheme 2-4)。

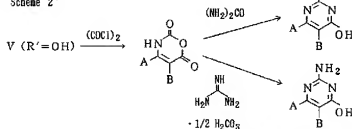
【0181】

【化42】

Scheme 2



Scheme 2'



【0182】 (式中、R^{1b}は水素原子、フェニル基で置換されていてもよいC₁~C₆アルキル基、アミノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表し、R^{1a}は、水素原子、フェニル基で置換されていてもよいC₁~C₆のアルカノイル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾイル基を表し、R'はヒドロキシル基または低級アルコキシ基を表し、R''はCNまたはCONH₂を表す)

a) 化合物IIが2環性縮合環 (プテリジン環を除く、即ち、A、Bが一結になって環を形成するが

【0183】

【化43】



【0184】 (以外を表す場合) を表す場合
化合物IIは対応する前駆体IVをベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素中、ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中、または無溶媒で1~10当量のジエチルアニリン、ピリジン等の塩基存在下または非存在下、オキシ塩

化リチン、五塩化リチン、塩化チオニル、オキシ臭化リチン等、またはそれらの適当な混合物と+20℃~+200℃の温度で5分間~48時間反応させる方法で製造することができる [II (R^{1a}=C1、Br) の場合はIV (R^{1b}=OH) を用いる]。化合物IIの内、LGがパラトルエンスルホン基、メタンスルホン基、トリフルオロメタンスルホン基を表す化合物が必要な場合は対応するIVをテトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中、ピリジン等の塩基存在下、塩化パラトルエンスルホン、塩化メタンスルホン、無水トリフルオロメタンスルホン酸等をそれぞれ作用させることによって製造できる。

【0185】 さらに、化合物IVのうちR^{1b}が水素原子、フェニル基で置換されていてもよいC₁~C₆アルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表す化合物の場合、アミノ酸V (R' = OH) もしくはそのエステル体V (R' = 低級アルコキシ基) と対応するアミド (R^{1b}=CONH₂)、チオアミド (R^{1b}=CSNH₂) と適当な溶媒中、もしくは無溶媒または反応剤を溶媒兼用として用い、+20℃~+250℃の温度で5分間~48時間反応させる方法や、アミド体V (R = NH₂) と反応剤であるエステル (R^{1b}=CO₂R

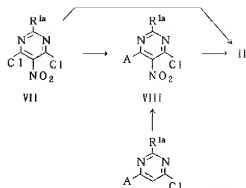
(R=低級アルキル) } またはオルトエステル { R^{1b}-C (OR')₃ (R'=低級アルキル基) } と適当な溶媒中、もしくは反応剤を溶媒兼用として用い、+20℃～+250℃の温度で5分間～48時間反応させる方法で製造できる。さらに対応するアミノニトリルVI (R^f=CN) を水酸化ナトリウム水溶液等のアルカリ存在下、0.1～5当量の過酸化水素を+20℃～+250℃の温度で5分間～48時間反応させる方法で化合物IVが製造できる。またアミノニトリルVI (R^{1c}=H) とギ酸と例えば無水酢酸の様な適当な酸無水物より調整できる混合酸無水物を+50℃～+200℃の温度で5分間～48時間反応させる方法でもIV (R^{1b}=H) を製造できる。化合物IVのうちR^{1b}がアミノ基を表す化合物の場合はエステル体 (V; R'=低級アルコキシ基) をメタノール、エタノール等適当な溶媒中、0.5～100当量のシアナミド (H₂NCN) を+20℃～+150℃の温度で5分間～48時間反応させる方法で製造できる。また、化合物IVのうちR^{1b}がアミノ基、またはヒドロキシ基を表す化合物の場合はscheme 2' に示す様に、V (R'=OH) をベンゼン、ジクロロメタン、水等の適当な溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、トリエチルアミン等の塩基存在下ホスゲン、トリホスゲンに反応させ、V'とした後、尿素およびグアニジン塩をそれぞれ作用させることも製造できる。

【0186】b) 化合物IIがピリジン単環を表す場合 (即ち、化合物IIでA、Bが一(CH₂)_nNR³R⁴ (式中、n¹、R³ およびR⁴ は既に定義した通り)、またはニトロ基で表される場合)

化合物IIは化合物VII を水、メタノール、トルエン、ジエチルエーテル等の適当な溶媒中、0.1～10当量のH (CH₂)_nNR³R⁴ (式中、n¹、R³ およびR⁴ は既に定義した通り) と0℃～+150℃の温度で5分間～48時間反応させる方法や、ここで得られる化合物VIII (A= (CH₂)_nNR³R⁴) を水、メタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒中、亜鉛、鉄等の還元剤を用い、+20℃～+200℃の温度で5分間～48時間反応させる方法でも製造できる。必要に応じ、化合物VIIIは化合物IXを濃硫酸と窒煙硝酸を用いるニトリ化で製造する事ができる (Scheme 3)。

【0187】

【化44】



【0188】(式中、R^{1a}及びR^{1b}は前記と同義を表す)

c) 化合物IIがプテリジン環、即ちA、Bが一緒になって環を形成し、

【0189】

【化45】



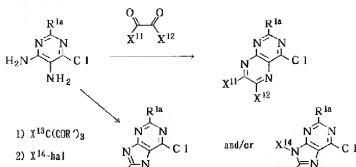
【0190】を表す場合 (Scheme 4)

上記b) で製造できる化合物II (A=B=NH₂) をメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒中、あるいはそれらの混合溶媒中、プテリジン環の場合は0.5～10当量のX¹¹COCOX¹² (式中、X¹¹、X¹²は既に定義した通り) を、+20℃～+200℃の温度で5分間～48時間反応させる方法で製造できる。同様にプリン環の場合は上記a) の方法の他、化合物II (A=B=NH₂) とX¹³CO₂HまたはX¹³C (OR')_a (X¹³、R' は既に定義した通り) を上記溶媒中、または反応剤を溶媒兼用として用い、+20℃～+200℃の温度で5分間～48時間反応させる方法によっても製造できる。さらにプリン環のアルキル化が必要な場合は、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の適当な溶媒中、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、炭酸カリウム等の塩基存在下、X¹⁴-hal (X¹⁴は既に定義した通り、halはヨウ素、臭素等のハロゲン原子を表す) を0℃～+200℃の温度で5分間～48時間反応作用させる方法で製造できる。

【0191】

【化46】

Scheme 4



【0192】(式中、 R^{1a} 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} 、 X^{14} 、 R' は前記と同義を表し、 hal はハロゲン原子を表す)

〔化合物IIIの製造法〕

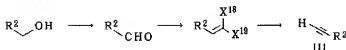
a) 対応するアルコールを酸化して製造できるアルデヒドにジクロロメタン、四塩化炭素等適当な溶媒中、例えばそれぞれ0.1～1.0当量の四臭化炭素およびトリフェニルホスフィンを -20°C ～ $+50^{\circ}\text{C}$ で5分間～48時間反応させる方法や、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、例えば $(EtO)_2P(O)CCl_3$ と $n-BuLi$ を -150°C ～ $+50^{\circ}\text{C}$ で5分間～48時間反応させて調製でき

るwittig変換剤を -150°C ～ $+100^{\circ}\text{C}$ で5分間～48時間反応させる方法でハロアルケンを製造できる。このハロアルケンにさらにテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、例えば $n-BuLi$ 等の有機リチウム化合物を -100°C ～ $+100^{\circ}\text{C}$ で5分間～48時間反応させることにより化合物IIIを製造できる。必要に応じ化合物に存在する官能基を保護してこの変換を行うこともできる (scheme 5)。

【0193】

〔化47〕

Scheme 5



【0194】(式中、 X^{18} 、 X^{19} は同時に臭素原子を表すか、または、一方が塩素原子を表し、一方が水素原子を表し、 R^2 は前記と同義を表す)

b) R^5 が特に、アミノ基、アニリノ基、フェノキシ基、アルコキシ基、アルカノイルオキシ基 (いずれも置換されていてもよい) を表す場合。

上記a)の方法の他にもscheme 6に示す方法でも製造できる。すなわち対応するケトンにエチルマグネシウムハライド、リチウムトリメチルシリルアセチリド、あるいはこれらを $CeCl_3$ と反応させて調製できるエチルセリウム化合物等のエチル化剤をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン、ヘキサン等の溶媒あるいはそれらの混合溶媒中、 -100°C ～ $+100^{\circ}\text{C}$ で5分間～48時間反応させることにより製造できるアルコール体IIIaを酸無水物、酸クロリド等のアシル化剤をジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル等の適当な溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下もしくはこれら塩基を溶媒兼用で 0°C ～ $+150^{\circ}\text{C}$ で5分間～48時間反応させることによりIIIb (X^{20} =アルカノイルオキシ基を表す、 R^{18} は水素原子

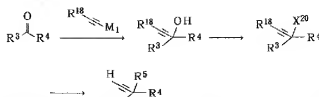
を表す)を製造できる。またケトンにエチル化剤を反応させ、系中に発生するアルコキシドを酸無水物、酸クロリド等のアシル化剤で直接補足する方法によってもIIIb (X^{20} 、 R^{18} は既に定義した通り)を製造できる。IIIbのうち R^{18} がトリメチルシリル等のシリル基を表す化合物に塩酸等の酸やテトラブチルアンモニウムフロリド、フッ化セシウム等の脱シリル化剤を水、メタノール、テトラヒドロフラン等適当な溶媒中、 0°C ～ $+150^{\circ}\text{C}$ で5分間～48時間作用させることで、IIIb (R^{18} =水素原子)に変換できる。

【0195】化合物IIIb (X^{20} =アルカノイルオキシ基を表し、 R^{18} は水素原子を表す)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン、アセトニトリル等の溶媒中、触媒量の $CuCl$ 、 CuI あるいは銅粉等の銅化合物の存在下、対応するアミン、アニリン、もしくはフェノール (いずれも置換されていてもよい) 0°C ～ $+150^{\circ}\text{C}$ で5分間～48時間反応させることによりIIIを製造できる。

【0196】

〔化48〕

Scheme 6



【0197】(式中、 R^{18} は水素原子、トリメチルシリル等を表し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^{20} は前記と同義を表す)

c) R^2 が置換フェニル基を表す場合 (scheme 7)

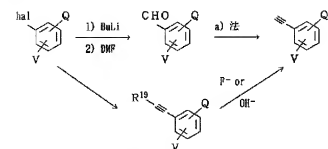
上記a)の方法の他、対応するハロベンゼンを例えば n -BuLi、Mg等を用いて調製できるアリールリチウムやアリールマグネシウムハライドの有機金属化合物に例えばN、N'-ジメチルホルムアミド等を反応させる方法でアルデヒドXが製造でき、Xを上記a)の方法

に準じることによりIIIを製造できる。また例えば、ハロベンゼンとトリメチルシリルアセチレン、3-メチル-1-ブチン-3-オールもしくはそれらの金属アセチリドをPd、Cu等の金属触媒存在下カップリング反応を行い、脱シリル化の条件、もしくはブタノール等適当な溶媒中、水酸化カリウム等の塩基を50℃～200℃で5分間～48時間反応させ、末端アセチレンを精製させる方法でもIIIを製造できる。

【0198】

【化49】

Scheme 7



(式中、 R^{18} はトリメチルシリル基、 Me OHを表し、hal、Q、Vは前記と同義を表す)

【0199】2) 上記一般式(I)で表される化合物のうち、 R^1 がフッ素原子、ヨウ素原子；ヒドロキシル基；無置換のフェニル基； $C_1 \sim C_6$ のアルキルもしくは $C_1 \sim C_6$ のアルカノイル基で置換されたアミノ基；カルボキシル基もしくは $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基で置換されているものもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を表す化合物の製造法

a) R^1 がヒドロキシル基；無置換のフェニル基； $C_1 \sim C_6$ のアルキル基で置換されたアミノ基；または無置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を表す場合

【0200】上記製造法1)で製造できる化合物I ($R^{1a} = C1$ またはBr)を水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、トリエチルアミン、ジアザビシクロウンデセン等の含窒素塩基、水酸化ナトリウム、水素化トリウム等の塩基存在下あるいは非存在下、または $C_1 \sim C_6$ のアルコール、あるいはこれの金属塩、または対応するHNR^{1a}R^{1f}(式中、 R^{1a} 、 R^{1f} は水素原子、フェニル基、または $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表す)を0℃～+150℃の温度で5分間～48時間反応

させる方法で製造できる。この際、例えば n -BuLi + Br⁻等の相関移動触媒を共存させてもよい。また、ここでアンモニア水に反応させれば、化合物I ($R^{1a} = NH_2$)も製造できる。

【0201】b) R^1 が $C_1 \sim C_6$ のアルカノイル基で置換されたアミノ基の場合

上記製造法1)もしくは2) a)で製造できる化合物I ($R^{1a} = NH_2$)を水、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の極性溶媒中、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン等の含窒素塩基、あるいは水酸化ナトリウム等の塩基存在下、対応する酸無水物 ($R^{1f}CO$)₂ O、もしくは酸クロリド ($R^{1f}COCl$) (いずれも式中、 R^{1f} は $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表す)を0℃～+150℃の温度で5分間～48時間反応させる方法で製造できる。

【0202】c) R^1 がフッ素原子、ヨウ素原子を表す場合

上記製造法1)で製造できる化合物I ($R^{1a} = C1$ またはBr)をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシ

ド等の極性溶媒中、あるいはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、対応するフッ化カリ、フッ化ナトリウム等のフッ化剤、またはヨウ化カリ等のヨウ素化剤を0℃～+150℃の温度で5分間～48時間反応させる方法で製造できる。また化合物I ($R^{1a}=NH_2$) を水、エタノール等の極性溶媒中、または無溶媒で亜硝酸ナトリウム/塩酸もしくは酢酸等のジエタニル反応の条件下、ヨウ化カリウム等のヨウ素化剤を作用させることにより、化合物I ($R^{1a}=I$) を、ホウフッ化水素酸 (HBF_4) 水溶液を作用させる事により、化合物I ($R^{1a}=F$) が製造できる。後者の場合、亜硝酸ナトリウム/ HBF_4 水溶液を用いてもよい。

【0203】d) R^1 がカルボキシ基もしくは $C_1 \sim C_6$ のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を表す場合
上記製造法1) で製造できる化合物I ($R^{1a}=C1$ またはB) をジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒中、あるいはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒中、対応する $HO-(CH_2)_w-COOR^w$ (式中、wは1～5の整数を表し、 R^w は水素原子もしくは $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表す) と水素化ナトリウム、水素化カリウム等、あるいはブチリチウム等から調製されるアルコキシドと反応させることにより製造できる。 R^w が $C_1 \sim C_6$ のアルキル基を表すものほさらに、メタノール、水、ジクロロメタン等の適当な溶媒中、水酸化ナトリウム等の塩基または塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸を作用させ加水分解することによっても、 R^1 がカルボン酸で置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基を表すものを製造できる。

【0204】3) 上記一般式 (I) で表される化合物のうち分子内にエステル、アミド、スルホンアミド等を有する化合物の製造法
上記製造法1) で示したようにIII' (もしくはIII'') がエステル、アミド、スルホンアミド等を有したものでカップリング反応を行う方法のほか、例えば対応するアルコール、カルボン酸、アミンを有するIII' を製造法1) の方法に従いカップリングの後、エステル化、アミド化等を行うことにより目的物を製造することもできる。

【0205】本発明のエチニルビリジシン誘導体は、チロシンキナーゼ阻害活性及び癌増殖抑制作用を有し、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤または癌細胞増殖抑制薬として使用することが可能である。上記一般式 (I) で示される本発明化合物を上記の目的で用いるには、通常、全体的または局部的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年令、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なる。通常、成人一人あたり、一回につき、1mgから1.0gの範囲で、一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、一回につき1

mgから5gの範囲で、一日一回から数回非経口投与されるか、または、一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するで、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0206】本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤にはハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グルコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルローススフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆してもよい。また2以上の層で被覆してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0207】経口投与のための液体組成物は、薬的に許容される溶剤、乳濁剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤(精製水、エタノール)を含んでいてもよい。この組成物は不活性な希釈剤以外に揮発剤、懸濁剤の有用な補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硝酸水素ナトリウムのような安定剤等と等性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法はある例えば米国特許第2868691号および同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

【0208】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性または非水溶性の溶剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水溶性の溶剤、懸濁剤としては、例えば、注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶剤、懸濁剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油、エタノール、ポリソルベート80等がある。このような組成物

は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に無菌化水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、坐剤、およびベッセリ等が含まれる。

【0209】

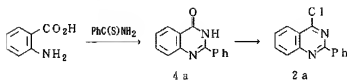
【実施例】以下、本発明につき合成例および実施例を挙げて具体的に説明するが、その要旨を越えないかぎり以下に限定されるものではない。なお合成例および実施例中、反応は特に記載がないかぎり窒素雰囲気下で行なう。実施例、合成例中、溶媒、試薬、置換基等は次のよ

うに略記した。ジエチルエーテル（エーテル、またはEt₂O）；テトラヒドロフラン（THF）；n-ヘキサン（Hexまたはヘキサン）；酢酸エチル（EtOAc）；ジメチルホルムアミド（DMF）；ジメチルスルホキシド（DMSO）；Hexamethylphosphoramide（HMPA）；Dimethylaminopyridine（DMAP）；1,8-Diazabicyclo[5, 4, 0]undec-7-ene；1,3-Dicyclohexylcarbodiimide（DCC）；Diisobutylaluminum hydride（DIBAL）；t-Butoxycarbonyl（Boc）；アセチル基（Ac）と表記した。

合成例1

【0210】

【化50】



【0211】PhC(S)NH₂（5.0g、36.4mmol）とアントラニル酸（5.0g、36.4mmol）を120℃で2時間、160℃で30分間加熱撹拌した。シクロヘキサノン（15ml）を反応混合物に加え、130℃で5分間撹拌した。室温まで冷却後、生成物4aを濾取した（4.0g、49%）。4aに五塩化リン（5.3g、25.2mmol）およびオキシ塩化リン（4.8ml、51.5mmol）を加え、130℃で2時間撹拌した。減圧下、過剰のオキシ塩化リンおよび低沸点物を除去し、残渣に氷水を少しずつ加えた。生成物をエタノール（100ml×2）で抽出し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（50ml×2）で洗浄し、エーテル抽出液を減圧下濃縮した。残渣をヘキサン（50ml）に懸濁させ、加熱しながら撹拌した（以下、この操作を「ヘキサンで懸濁する」と記す）。懸濁液を室温まで冷却後、沈殿物を濾取し、目的物である4-クロロ-2-フェニルキノゾリン（2a）（3.18g、72%）を得た。

2a：¹H NMR（250MHz，CDCl₃）δ ppm：7.53（m，3H），7.66（dt，J=0.7，7.6Hz，1H），7.94（dt，J=1.

2，7.6Hz，1H），8.10（d，J=1.2，8.2Hz，1H），8.58（m，2H）。

合成例2 アミノアセチレン3a

【0212】

【化51】



【0213】G. F. Hennionらの方法（J. Am. Chem. Soc.，1960，82，4908）に従い製造した。

3a：¹H NMR（300MHz，CDCl₃）δ ppm：1.08（t，J=7.2Hz，6H），1.40（s，6H），2.21（s，1H），2.66（q，J=7.2Hz，4H）。

合成例3、4

合成例1と同様な方法でクロロキノゾリン2b、2cを得た。

【0214】

【表130】

合成例	クロロキナゾリン	出発物質	収率	¹ H NMR(CDCl ₃) δ ppm
3			1.3%	(300MHz) 4.06(s, 3H), 4.68(s, 3H), 7.35(s, 1H), 7.28(s, 3H), 7.49(m, 3H), 8.51(m, 2H)
4			27%	(250MHz) 2.87(s, 3H), 7.67(m, 1H), 7.90-8.05(m, 2H), 8.23(d, J=8.1 Hz, 1H)

【0215】実施例1 エチルキナゾリン1a

【化52】

【0216】



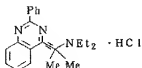
【0217】合成例2で製造したアミノアセチレン3a (500mg、3.59mmol)のTHF溶液(10ml)に室温でEtMgBr (3.55ml、3.55mmol、1.0M THF溶液)を加え40分間還流し、エチルグリニヤを調整した。一方、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (21mg、0.03mmol)とPPh₃ (31mg、1.2mmol)のTHF溶液(5ml)を室温で40分間攪拌し、この溶液に2a (480mg、2.00mmol)と上記エチルグリニヤを室温で加え、3時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え減圧下濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム飽和溶液(20ml)とEtOAc(30ml)を加え、有機層を分離した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥後、減圧下溶媒を留去し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトにて精製し、カップリング生成物1a (700mg、定量的)を得た。

1a:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.19 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.64 (s, 6H), 2.88 (q, J=7.2Hz, 4H), 7.40-7.60 (m, 3H), 7.61 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.60 (m, 2H)。

実施例2

【0218】

【化53】



【0219】実施例1で得られた1a (140mg、0.4mmol)をEt₂O (2ml)に溶解し、氷浴上攪拌しながら4N HCl/EtOAc溶液 (0.1ml、0.4mmol)をゆっくり滴下した。室温まで昇温後、生成物を濾取、乾燥し、1aの塩酸塩 (1a・HCl)を白色粉末結晶 (70mg、46%)として得た。

1a・HCl:¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.66 (m, 6H), 2.18 (m, 6H), 3.43 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.10-8.25 (m, 2H), 8.60 (m, 2H), 12.6 (br s, 1H); IR (KBr) ν cm⁻¹: 3449, 2986, 2415, 2236, 1613, 1562, 1534, 1487, 1022, 768, 706; mp 165-168°C。

【0220】実施例3~6

合成例1~4で製造したクロロキナゾリン2a~2cとアミノアセチレン3a、3b (3bの製造法は合成例8に記す)を用い実施例1、2と同様な操作を行い目的化合物を製造した。構造、収率および物性値を次に示す。

【0221】

【表131】

実施例	化 合 物	出発物質	¹ H-NMR	IR	性状及び融点	収率
3		2b, 3a ~ ~	(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.69(t, J=7.4Hz, 6H), 2.14(s, 6H), 3.37(m, 2H), 3.67(m, 2H), 4.10(s, 3H), 4.13(s, 3H), 7.38(s, 1H), 7.42(s, 1H), 7.45-7.55(m, 3H), 8.52-8.58(m, 2H), 12.60(br s, 1H).	(KBr) ν cm ⁻¹ 3430, 2988, 2944, 1616, 1568, 1539, 1499, 1466, 1427, 1306, 1229, 1169, 1096, 1028, 1001, 841, 770, 702	白色粉末状固体 mp 185-191°C	62%
4		2c, 3a ~ ~	(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.64(t, J=7.4Hz, 6H), 2.15(s, 6H), 2.90(s, 3H), 3.39(m, 2H), 3.64(m, 2H), 7.69(m, 1H), 7.85-8.10(m, 2H), 8.18(d, J=8.0Hz, 1H), 12.50(br s, 1H).	(KBr) ν cm ⁻¹ 3426, 2988, 2403, 2238, 1611, 1547, 1484, 1389, 1329, 1240, 1159, 1015, 779.	黄色粉末結晶 mp 164-166°C (dec)	4%

【0222】

【表132】

実施例	化 合 物	出発物質	¹ H-NMR	IR	性状及び融点	収率
5		2a, (3b)* ~ ~	(250MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.61(s, 6H), 1.69(t, J=7.4Hz, 3H), 1.76(t, J=7.3Hz, 3H), 2.01(s, 3H), 3.40-3.65(m, 2H), 3.64(d, J=12.6Hz, 1H), 3.70-3.90(m, 2H), 3.97(d, J=12.5Hz, 1H), 7.36(m, 3H), 7.50-7.62(m, 6H), 7.87(d, J=8.2Hz, 1H), 7.94(m, 1H), 8.12(d, J=8.6Hz, 1H), 8.56-8.68(m, 2H), 12.65(br s, 1H).		白色粉末固体 mp 178-179°C	3%
6		2b, 3b* ~ ~	(300MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.67(t, J=7.8Hz, 3H), 1.73(t, J=7.7Hz, 3H), 1.98(s, 3H), 2.90(s, 3H), 3.40-3.60(m, 2H), 3.63(d, J=12.5Hz, 1H), 3.80-3.95(m, 2H), 3.95(d, J=12.5Hz, 1H), 7.25-7.42(m, 3H), 7.48(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.80-8.05(m, 3H), 12.6(br s, 1H).		淡黄色粉末結晶	48%

*合成例8

【0223】合成例5 4-クロロキナゾリン(2d)

1)
【0224】
【化54】



【0225】アントラニル酸(11.45g、83.5mmol)およびホルムアミド(8.5ml)を135℃で2時間攪拌し、冷却後、沈殿物を濾取した。アセト

ンで懸洗後、濾取して目的物であるキナゾリン-4-オン (4d) (4.06 g, 33%) を得た。

4d: ^1H NMR (DMSO-d, 250 MHz) δ ppm: 7.50 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.80 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 12.25 (br s, 1H).

2)

【0226】

【化55】



【0227】上記キナゾリン-4-オン (4d) (4.15 g, 28.4 mmol) に PCl_5 (5.9 g, 28.4 mmol)、 POCl_3 (30 ml) を加え、2時間還流した。減圧下、過剰の POCl_3 および低沸点物を留去後、氷浴上撹拌しながら CHCl_3 (50 ml) および飽和 NaHCO_3 水溶液 (50 ml) を加えた。 CHCl_3 層を乾燥 (Na_2CO_3)、濃縮し、ヘキサンで懸洗後、沈殿物を濾取し、クロロキナゾリン (2d) (4.01 g, 86%) を得た。

2c: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 7.73 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H).

合成例6

【0228】

【化56】



【0229】Johannsenらが報告している方法 (Chimica Scripta, 1986, 26, 347-351) に従い製造した5, 6-Dimethyluro [2, 3-d] pyrimidin-4 (3H)-one (1.08 g, 6.62 mmol) に POCl_3 (4 ml) を加え還流させた。減圧下、過剰の POCl_3 と低沸点物を留去し、残渣を CHCl_3 (15 ml) に溶解した。氷浴上撹拌しながら、液相がアルカリ性になるまで28%アンモニア水を加えた。 CHCl_3 (20 ml \times 2) で抽出し、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮し、目的物である2e (960 mg, 79%) を淡黄色固体として得た。

2c: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm:

m: 2.34 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 8.63 (s, 1H).

合成例7 アセテート5

【0230】

【化57】



【0231】0.5MエチルマグネシウムクロリドTHF溶液 (500 ml, 0.25 mol) に氷冷下、フェニルアセトン (30.0 g, 0.224 mol) のTHF溶液 (20 ml) を滴下した。1.5時間撹拌した後、無水酢酸 (30 ml, 0.316 mol) を滴下し1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、塩化アンモニウム飽和水溶液 (500 ml) を注いだ。反応混合物をエーテル (300 ml \times 1, 100 ml \times 1) で抽出した後、有機層を NaHCO_3 飽和水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (silica 250 g、ヘキサン \rightarrow ヘキサン:EtOAc = 8:1) で精製しアセテート5 (39.34 g, 87%) を得た。

【0232】5: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 3.19 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 7.27-7.30 (m, 5H).

合成例8 アミノアセチレン3b

【0233】

【化58】



【0234】合成例7で製造したアセテート5 (1.39 g, 6.86 mmol)、 CuCl (47 mg, 0.47 mmol) および Et_2NH (1.67 ml, 16.1 mmol) のTHF溶液 (15 ml) を1時間還流した。減圧下溶媒を留去しエーテル (10 ml) を加え3N HCl 水溶液 (10 ml \times 2) で抽出した。抽出液を氷浴上撹拌し、水層がアルカリ性になるまで K_2CO_3 を少しずつ加え、生成物を CH_2Cl_2 (10 ml) 続いて EtOAc (20 ml) で抽出した。有機層を10%アンモニア水 (15 ml) で洗浄後、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮し、得られる残渣をシリカゲルカラム

ムクロマトグラフィー (silica 15g, ヘキサン: EtOAc = 9:1) で精製し、目的物 3b (0.35g, 24%) を油状物質として得た。

【0235】 3b: ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.13 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 1.25 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.75 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 2.78 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 3.10 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.15–7.35 (m, 5H).

合成例 9 アミノアセチレン 3c

【0236】

【化59】



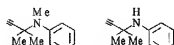
【0237】 出発物質としてベンジルアセトンを用い、合成例 7 および 8 と同様な操作を行い 3c (収率 22%) を油状物質として得た。

3c: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.09 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.84–2.40 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.60–2.84 (m, 6H), 7.13–7.35 (m, 5H).

合成例 10, 11 アニノアセチレン 3d, 3e

【0238】

【化60】



【0239】 R. S. Hanzelらの方法 (J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 4908) でそれぞれ製造した。

3d: ^1H NMR (250MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.40 (s, 6H), 2.39 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.2–7.40 (m, 4H).

3e: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.61 (s, 6H), 2.35 (s, 1H), 6.79 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.19 (m, 2H).

合成例 12 アミノアセチレン 3f

【0240】

【化61】



【0241】 1) Diethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile Et_2NH (7.2g, 98.6mmol) に濃硫酸を少しずつ加え中和し、3-pyridinecarboxaldehyde (7.1ml, 75.0mmol) を加えた。KCN (4.88g) の水溶液 (15ml) を加え、3時間還流させた後、水 (30ml) を加えてエーテルで抽出した (50ml \times 1, 20ml \times 1)。有機層を水 (30ml \times 2)、飽和食塩水 (30ml) で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮し Diethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile (12.55g, 88%) を得た。

2) Diethylamino-(3-pyridyl)-acetonitrile (888mg, 4.69mmol) の THF (15ml) -HMPA (5ml) 溶液を -68°C に冷却し、そこへ 1.0M の Lithium bis(trimethylsilyl)amide (7.0ml, 7.0mmol) をゆっくり加えた。この温度で 45 分間攪拌後、ベンジルブロミド (0.67ml, 5.63mmol) を滴下し、反応溶液を徐々に室温まで昇温した。水を加えて反応混合物を濃縮し、エーテル (50ml) で抽出した。抽出液を水 (40ml \times 2) で洗浄、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣 (1.90g) を氷浴上攪拌しながら 0.5M エチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (36.5ml, 18.3mmol) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加えて反応を停止させた後、濃縮しエーテル (50ml \times 2) で抽出した。エーテル層を希塩酸で抽出し、抽出液に 2N 酸化ナトリウム水溶液を液相がアルカリ性を呈するまで加え、ジクロロメタン (20ml \times 2) で抽出した。有機層を乾燥、濃縮し得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 4:1) で精製し、目的物 3f (840mg, 65%) を油状物質として得た。

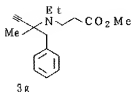
【0242】 3f: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.13 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 2.54 (ddq, $J=14.0, 0.7, 1.2\text{Hz}$), 2.63 (s, 1H), 2.83 (2dq, $J=14.0, 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.93 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 3.46 (d, $J=12.2\text{Hz}$, 1H), 6.67–6.76 (m, 2H), 6.96–7.12 (m, 4H), 7.63 (dt, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.40 (dd, $J=1.0$).

7, 4.7 Hz, 1H), 8.69 (m, 1H).

合成例13 アミノアセチレン3g

【0243】

【化62】

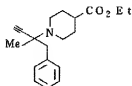


【0244】1) Methyl 3-ethylaminopropionate

EtNH₂ (33g、720mmol) のMeOH溶液 (150ml) に4~6℃でアクリル酸メチル (54ml、600mmol) を20分以上かけて滴下した。24時間後、常圧でMeOHを留去後さらに減圧で蒸留し、Methyl 3-ethylaminopropionate (32.94g、42%) を無色透明液体として得た。

bp 70℃/20mmHg; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.11 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.52 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.66 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H)。

【0245】2) 出発物質としてMethyl 3-ethylaminopropionateおよびアセート5 (合成例7) を使い、合成例8と同様な操作を行い3gを淡黄色油状物質として得た (収率41%)。



【0249】出発物質として3i (合成例17) と、Ethyl 4-piperidinecarboxylateおよび1-(Ethoxycarbonylmethyl)piperazineを用い合成例8と同様な操作を行い3iおよび3jをそれぞれ製造した (精製法を化合物番号後のカッコ内に示す)。

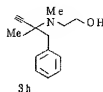
3i: (ヘキサンで懸洗); 収率59%; 淡黄色結晶; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.22 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 2.24-2.43 (m, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.84 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.05 (d, J=13.3 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.15-7.36

3g: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 3H), 3.20-3.12 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 7.18-7.35 (m, 5H)。

合成例14 アミノアセチレン3h

【0246】

【化63】



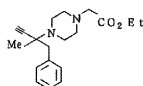
【0247】出発物質としてN-Methylethanolamineおよびアセート5 (合成例7) を使い、合成例8と同様な操作を行い3hを淡黄色油状物質として得た (収率77%)。

3h: ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.26 (s, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.74-2.83 (m, 3H), 3.09 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H)。

合成例15、16 アミノアセチレン3i、3j

【0248】

【化64】



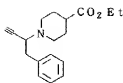
3j (m, 5H)。

【0250】3j: (EtOH-H₂Oで懸洗); 収率50%; ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.21 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.36 (s, 1H), 2.61-2.73 (m, 4H), 2.80 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.80-2.90 (m, 4H), 3.07 (t, J=13.2 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 4.27 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H)。

合成例17 アミノアセチレン3k

【0251】

【化65】



【0252】合成例7のフェニルアセトンの代わりにフェニルアセトアルデヒドを用い同様な操作で3-acetoxy-4-phenyl-1-butyneに変換し、さらにこれとEthyl 4-piperidine-carboxylateを用い、合成例8と同様な操作で3kを製造した。

3k: 収率22%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 2.65–2.86 (m, 2H), 2.86–2.04 (m, 2H), 2.24–2.40 (m, 3H), 2.50 (dt, $J=3.0, 11.3$ Hz, 1H), 2.70–2.80 (m, 1H), 2.84–3.07 (m, 3H), 3.54 (ddd, $J=2.2, 5.6, 9.3$ Hz, 1H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.08–7.40 (m, 5H).

合成例18 アミノアセチレン3m

【0253】

【化66】



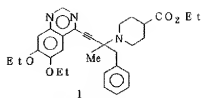
【0254】W. S. Johnsonらの方法 (J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 1901) で製造したMethyl β -anilino propionateと3-Chloro-3-methyl-1-butyneを用いて、合成例10 [R. S. Hanzelらの方法 (J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 4908)] と同様な操作を行い3kを製造した。

3m: 収率28%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.31 (s, 6H), 2.26 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 3.45 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.25–7.38 (m, 4H).

実施例7 化合物1の製造

【0255】

【化67】



【0256】合成例15で製造したアミノアセチレン3i (7.34 g, 24.6 mmol) および4-クロロ-6,7-ジエトキシキノリン (合成例) (6.21 g, 24.6 mmol) のDMF溶液 (120 ml) に攪拌しながら窒素を40分間吹き込んだ。 Et_3N (8.2 ml, 59.0 mmol)、Pd (PPh_3)₄ (710 mg, 0.61 mmol) およびCuI (370 mg, 1.94 mmol) を加え、反応混合物を100℃で5時間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) とEtOAc (100 ml) に分配した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン: EtOAc = 2:3) で精製し、目的物を赤褐色タール状物質として得た (10.58 g, 83%)。

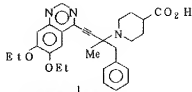
【0257】 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.50 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.56 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.72–1.95 (m, 2H), 1.93–2.10 (m, 2H), 2.36 (tt, $J=4.0, 11.5$ Hz, 1H), 2.46 (dt, $J=2.5, 11.4$ Hz, 1H), 2.56 (dt, $J=2.5, 11.4$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.22–3.35 (m, 1H), 3.45 (br d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.28 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.10–7.30 (m, 5H), 7.30–7.45 (m, 2H), 9.08 (s, 1H).

IR (film) ν cm^{-1} : 2982, 2936, 2809, 2213, 1732, 1613, 1568, 1045, 855, 756, 702.

実施例8 化合物1の製造

【0258】

【化68】



【0259】実施例7で製造したエステル (10.01

g、19.4mmol)のEtOH溶液(100ml)に2N NaOH水溶液(25ml、50mmol)を加えて室温で1.5時間攪拌した。減圧下濃縮乾燥し、残渣にEtOH(2ml)を加え、攪拌しながら10%醋酸水溶液(180ml)を加えた。室温で30分攪拌した後、沈殿物を濾取、洗浄(水-EtOH)、乾燥し、目的物を淡黄色粉末結晶として得た(9.04g、96%)。さらにトルエンおよびEtOH-H₂O順次脱色し、樹形物を白色粉末結晶として得た。

[4260] 1: ¹H NMR (CDCl₃, 300M Hz) δ ppm: 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.49 (s, 3H), 1.56 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.84-2.08 (m, 2H), 2.07-2.29 (m, 2H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.77 (br t, J=10.7 Hz, 1H), 2.97 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.28-3.56 (m, 2H), 3.38 (d, J=13.1 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 4.28 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.18-7.44 (m, 6H), 9.20 (s, 1H).

IR (KBr) cm^{-1} : 3409, 2984, 2937, 2213, 1717, 1612, 1499, 1458, 1235, 1204, 1032, 936, 704, 662.

m. p. 212-215°C

P-SIMS m/z 488 (M+H)⁺

【0261】 实施例9~90

上記合成例で製造したハロゲン化含窒素化合物とアセチレン化合物（後述のものを含む）を用い発明化合物を製造した。構造、方法、収率、物性値等を次に示すが、方法の欄は用いた方法と精製法を示し、次の様に表すこととする。

方法

(カップリング反応) 実施例 1、7 の方法をそれぞれ

A、Bとし、反応溶媒やパラジウム触媒に変更があった場合は使用したものをカッコ内に記した。

【0262】(塩酸塩化)実施例2の操作をCとし、反応溶媒に変更があった場合はカッコ内に記した。

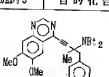
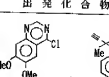
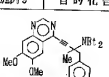
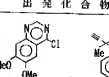
(加水分解反応) 実施例 8 の操作を D とし、反応溶媒に変更があった場合はカッコ内に記した。

精製法

シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製で、溶出液がヘキサン-エトOA系であるものをP1a、溶出液がCHCl₃-MeOH系であるものをP1bと記した。ODSカラムクロマトグラフィーによる精製をP2と記した。懸蒸したものは再結晶による精製をP3とし、その際の使用溶媒をカッコ内に記した。いずれの場合も最終精製物は減圧下乾燥した。

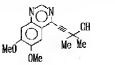
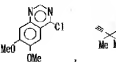
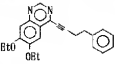
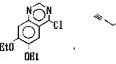
【0263】

【表 133】

実施例 9	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pib Pla	45	褐色油状
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.90-3.07 (m, 5H), 3.33 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.15-7.32 (m, 5H), 7.32-7.45 (m, 2H), 8.10 (s, 1H).					
実施例 10	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	76	白色粉末状 mp 186-188°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (MSO-d ₆ , 250MHz) δ ppm: 1.50 (br t, J=6.9Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.47 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.69 (d, J=15.0Hz, 1H), 3.75-4.95 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.45-7.57 (m, 2H), 9.09 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H).					
IR (KBr) ν _{cm} ⁻¹ : 3428, 2980, 2937, 2456, 1616, 1591, 1496, 1427, 1366, 1229, 1127, 995, 843, 772, 708.					





【0264】

【表 134】

実施例 11	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (PdCl ₂) (PPh ₃) ₂ P1a	83	黒褐色油状
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.76 (s, 6H), 3.99 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 8.06 (s, 1H).					
実施例 12	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A P1a P2	23	無色柱状結晶 mp 136°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 2.65 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.05 (m, 3H), 7.20-7.45 (m, 7H), 9.06 (s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 2926, 2832, 2228, 1613, 1570, 1535, 1499, 1427, 1368, 1308, 1232, 1211, 1134, 997, 872, 606.					

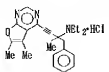
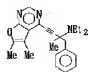
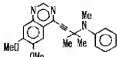
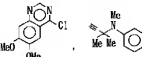
【0265】

【表135】

実施例 13	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A P1a C	14	白色粉末結晶 mp 179-184°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.61 (t, 7.4Hz, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.25-3.42 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 12.45 (br s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3428, 2989, 2948, 2459, 1628, 1593, 1443, 1406, 1381, 1256, 1159, 1057, 1013, 966, 901, 627.					
実施例 14	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A P1a	61	
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.17 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.41 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 5H), 3.25 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.80 (s, 1H).					

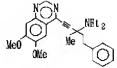
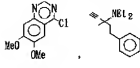
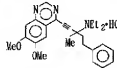
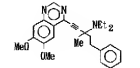
【0266】

【表136】

実施例 15	目的化合物	出発化合物	方法	収率 %	性状/融点/その他
			C	80	淡褐色結晶 mp 130-135℃
スペクトルデータ		IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3449, 2982, 2930, 2448, 1628, 1591, 1558, 1441, 1406, 1383, 1265, 1173, 1049, 801, 708, 708.			
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.63(t, J=7.3Hz, 3H), 1.71(t, J=7.2Hz, 3H), 1.91(s, 3H), 1.93(s, 3H), 3.30-3.90(m, 4H), 3.54(d, J=12.5Hz, 1H), 3.93(d, J=12.5Hz), 7.20-7.40(m, 3H), 7.40-7.50(m, 2H), 8.84(s, 1H), 12.50(br s, 1H).					
実施例 16	目的化合物	出発化合物	方法	収率 %	性状/融点/その他
			A PlA	100	淡褐色結晶 mp 148-151℃
スペクトルデータ		IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2976, 2896, 2218, 1815, 1499, 1470, 1424, 1362, 1236, 1215, 1184, 1127, 993, 842, 793, 706.			
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.62(s, 6H), 3.02(s, 3H), 3.84(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.14(m, 1H), 7.27(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.37(s, 3H), 7.40(m, 2H).					


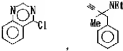
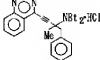

【0267】

【表137】

実施例 17	目的化合物	出発化合物	方法	収率 %	性状/融点/その他
			A PlA	60	
スペクトルデータ		IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2976, 2896, 2218, 1815, 1499, 1470, 1424, 1362, 1236, 1215, 1184, 1127, 993, 842, 793, 706.			
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.18(t, J=7.1Hz, 3H), 1.65(s, 3H), 2.17(m, 2H), 2.81-2.97(m, 6H), 7.15-7.40(m, 6H), 7.56(s, 1H), 9.09(s, 1H).					
実施例 18	目的化合物	出発化合物	方法	収率 %	性状/融点/その他
			C	50	淡黄色顆粒状結晶 mp 111-115℃ 吸湿性
スペクトルデータ		IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3422, 2939, 2466, 2363, 1615, 1501, 1427, 1305, 1232, 1130, 992, 843, 702.			
¹ H NMR(CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.64(br t, J=6.6Hz, 6H), 2.11(s, 3H), 2.20(m, 2H), 2.66(t, J=8.4Hz, 2H), 2.90-3.19(m, 2H), 3.32(s, 2H), 3.70(m, 2H), 4.09(s, 3H), 4.11(s, 3H), 7.10-7.20(m, 5H), 7.38(s, 1H), 7.58(s, 1H), 9.13(s, 1H), 12.60(br s, 1H).					


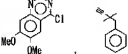

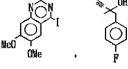
【0268】

【表138】

実施例 19	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pla	84	
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.50 (s, 3H), 2.85-3.10 (m, 5H), 3.33 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 9.27 (s, 1H).					
実施例 20	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	71	白色粉末固体 mp 171-174℃
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.79 (br s, 6H), 1.99 (s, 3H), 3.38-3.90 (m, 4H), 3.63 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.94 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.99 (m, J=8.3Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 12.50 (br s, 1H).					
			IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3432, 3036, 2992, 2448, 2236, 1615, 1584, 1537, 1489, 1453, 1391, 1348, 1171, 887, 768, 743, 706, 673.		

【0269】

【表139】

実施例 21	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pla	50	
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.45 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.20-7.32 (m, 7H), 9.07 (s, 1H).					
実施例 22	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	78	mp 69-72℃
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.75 (s, 3H), 3.09 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.19 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 6.99 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.7Hz, 1H), 9.09 (s, 1H).					

【0270】

【表140】

実施例 2 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A PlA	89	
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 0.97 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 2.45 (m, 4H), 2.63 (d, J=13.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J=13.2 Hz, 1H), 6.96 (dt, J=1.0, 7.7 Hz, 1H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.34 (dt, J=1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=1.5, 7.7 Hz, 1H)					
実施例 2 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	60	淡黄色結晶 mp 95-100℃ 吸湿性
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.42 (m, 6H), 1.59 (s, 3H), 2.00-2.90 (m, 2H), 3.00-3.60 (m, 3H), 3.33 (d, J=12.6 Hz, 1H), 3.62 (d, J=12.6 Hz, 1H), 7.10-7.35 (m, 7H), 7.50 (m, 1H), 7.59 (dd, J=1.4, 7.7 Hz, 1H), 12.56 (br s, 1H). ¹³ C NMR (CDCl ₃ , 75MHz) δ ppm: 15.2, 18.4, 25.4, 44.0, 46.2, 53.1, 56.7, 58.4, 60.0, 81.0, 103.6, 105.3, 106.0, 120.2, 128.7, 128.8, 131.0, 137.0, 150.1, 151.1, 151.4, 155.6, 157.3.					

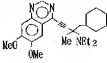
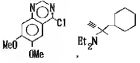
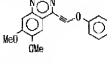
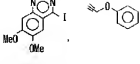
【0271】

【表141】

実施例 2 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A PlA	82	
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.1 Hz, 6H), 1.47 (s, 3H), 2.35-3.20 (m, 5H), 3.30 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.17-7.20 (m, 7H). ¹³ C NMR (CDCl ₃ , 75MHz) δ ppm: 15.2, 18.4, 25.4, 44.0, 46.2, 53.1, 56.7, 58.4, 60.0, 81.0, 103.6, 105.3, 106.0, 120.2, 128.7, 128.8, 131.0, 137.0, 150.1, 151.1, 151.4, 155.6, 157.3.					
実施例 2 6	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A P2C	6	mp 118℃ 褐色固体
スペクトルデータ IR (cm ⁻¹): 4427, 3407, 2919, 2851, 2543, 2473, 2365, 1589, 1503, 1429, 1394, 1252, 1046, 988, 851, 787, 702, 573, 476.					

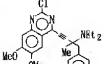
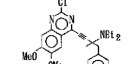
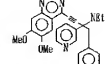
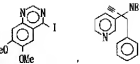
【0272】

【表142】

実施例 27	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A P2	8	結晶性油状
スペクトルデータ		IR (cm ⁻¹): 2969, 2924, 2851, 2261, 2211, 1694, 1616, 1570, 1535, 1499, 1426, 1364, 1306, 1233, 1211, 1128, 956, 851, 784. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.07-1.37(m, 5H), 1.14(t, J=7.1Hz, 6H), 1.58(s, 3H), 1.65-2.09(m, 8H), 2.83(q, J=7.1Hz, 4H), 4.04(s, 3H), 4.06(s, 3H), 7.30(s, 1H), 7.50(s, 1H), 9.08(s, 1H).			
実施例 28	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ PIA	31	mp 147-149°C
スペクトルデータ		IR (cm ⁻¹): 3428, 3057, 3015, 2973, 2936, 2836, 2361, 2342, 2230, 1613, 1497, 1427, 1368, 1304, 1223, 1213, 1034, 1015, 992, 870, 758, 693, 627. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 3.67(s, 3H), 4.04(s, 3H), 5.12(s, 2H), 7.09-7.05(m, 1H), 7.15-7.13(m, 2H), 7.17(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.31-7.37(m, 2H), 9.09(s, 1H).			

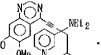

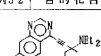
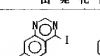
【0273】

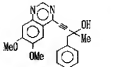

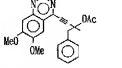

【表143】

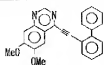
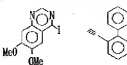
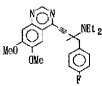
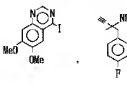
実施例 29	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	60	白色粉末固体 mp 178-185°C
スペクトルデータ		IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3428, 2976, 2940, 2444, 2236, 1615, 1564, 1503, 1460, 1437, 1400, 1235, 1144, 997, 841, 774, 704. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.60-1.80(m, 6H), 1.85(s, 3H), 3.36-3.55(m, 2H), 3.65-3.80(m, 2H), 3.79(d, J=12.3Hz, 1H), 3.79(d, J=12.3Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 4.05(s, 3H), 7.15(s, 1H), 7.25(s, 1H), 7.25-7.32(m, 3H), 7.40-7.50(m, 2H), 12.81(br s, 1H).			
実施例 30	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (THF) PIA	21	
スペクトルデータ		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.21(t, J=7.1Hz, 3H), 2.72 and 2.74(2q, J=7.2Hz, 2H), 3.05 and 3.08(2q, J=7.0Hz, 2H), 3.11(d, J=12.4Hz, 1H), 3.70(d, J=12.4Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 6.78(d, J=6.8Hz, 2H), 6.99-7.11(m, 3H), 7.17(dd, J=4.8, 8.6Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.85(dt, J=8.0, 1.9Hz, 1H), 8.48(dd, J=1.5, 4.7Hz, 1H), 8.81(d, J=2.1Hz, 1H), 9.16(s, 1H).			

【0274】

【表144】

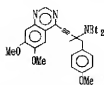
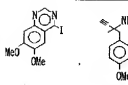

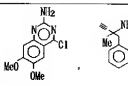
実施例 3 1	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
	 $\cdot \text{HCl}$		C	62	黄色粉末固体
スペクトルデータ ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.49(m, 6H), 2.20-3.80(br peak, 5H), 3.84(br s, 3H), 4.91(d, J=12.5Hz, 1H), 4.12(s, 3H), 6.87(d, J=7.3Hz, 2H), 7.05(t, J=7.3Hz, 2H), 7.10-7.20(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.70-7.85(m, 1H), 8.68(c, J=4.5Hz, 1H), 8.97(b r s, 1H), 9.18(s, 1H).					
実施例 3 2	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ TBF P13	74	赤紫色オイル
スペクトルデータ ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.20(t, J=7.1Hz, 6H), 1.48(s, 3H), 2.06(c, J=7.1Hz, 1H), 3.03(d, J=13.3Hz, 1H), 3.25(d, J=13.3Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.1-7.9(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.31-7.36(m, 2d), 8.50-8.52(m, 2D), 9.11(s, 1H). $\text{IR}(\text{neat}) \nu \text{ cm}^{-1}$: 2972, 2351, 2339, 1601, 1570, 1537, 1498, 1471, 1425, 1363, 1304, 1230, 1126, 1026, 993, 848, 806, 729. EI-MASS 40(C^+)					

実施例 3 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ THF P1b	9 8	
スペクトルデータ					
¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.77(s, 3H), 2.52(bs, 1H), 3.12(d, J=13.3Hz, 1H), 3.23(d, J=13.2Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 4.06(s, 3H), 7.17(s, 1H), 7.28-7.44(m, 6H), 9.09(s, 1H)					
実施例 3 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ THF P1a	1 7. 3	
スペクトルデータ					
¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.79(s, 3H), 2.09(s, 3H), 3.36(d, 1H, J=13.6Hz), 3.44(d, 1H, J=13.6Hz), 4.06(s, 3H), 4.07(s, 3H), 7.26-7.39(m, 6H), 7.60(s, 1H), 9.09(s, 1H)					

実施例 35	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF Pd(P ϕ_3) ₂ Cl ₂ PIa	64	mp 168-170°C
スペクトルデータ			IR (cm ⁻¹): 3443, 3067, 3013, 2973, 2845, 2333, 2342, 2197, 1610, 1569, 1501, 1478, 1437, 1388, 1319, 1283, 1165, 1034, 868, 863, 855, 777, 758, 702, 654, 575, 542, 530.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 3.57 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.39-7.53 (m, 6H), 7.89-7.72 (m, 2H), 7.87-7.90 (m, 1H), 9.11 (s, 1H).					
実施例 36	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF (N(P ϕ_3) ₂ Cl ₂) PIa	32	mp 119-122°C
スペクトルデータ			IR (cm ⁻¹): 3428, 2971, 2934, 2872, 2834, 2367, 2213, 1895, 1615, 1572, 1505, 1427, 1396, 1233, 1123, 1028, 995, 843, 828, 789, 652, 571, 511.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, 3H, J=7.1Hz), 1.46 (s, 3H), 2.92-3.00 (m, 5H), 3.26 (d, 1H, J=13.5Hz), 3.91 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.92-6.98 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 4H), 8.10 (s, 1H).					

【0277】

【表147】

実施例 37	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF Pd(P ϕ_3) ₂ Cl ₂ P2	17	mp 106-107°C
スペクトルデータ			IR (cm ⁻¹): 3422, 2971, 2932, 2858, 2463, 2342, 2213, 2041, 1890, 1615, 1570, 1537, 1505, 1427, 1306, 1231, 1182, 1123, 1028, 843, 723, 654, 544.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.46 (s, 3H), 2.88-3.00 (m, 5H), 3.26 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.78-6.81 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 4H), 9.10 (s, 1H).					
実施例 38	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pd(PPh ₃) ₄ PIa	55	茶褐色固状
スペクトルデータ			IR (cm ⁻¹): 3422, 2971, 2932, 2858, 2463, 2342, 2213, 2041, 1890, 1615, 1570, 1537, 1505, 1427, 1306, 1231, 1182, 1123, 1028, 843, 723, 654, 544.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.45 (s, 3H), 2.80-3.10 (m, 5H), 3.23 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 4.67 (br s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.35-7.50 (m, 2H).					

【0278】

【表148】

実施例 39	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	96	黄色固体 mp 212-215°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3383, 2285, 2236, 1659, 1597, 1514, 1478, 1426, 1263, 1032, 774, 642.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.70 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.95 (s, 3H), 3.20-3.90 (br peak, 4H), 3.64 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.75 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.08 (s, 4H), 7.15 (s, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.39-7.48 (m, 2H), 13.1 (br s, 1H).					
実施例 40	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pla	51	褐色結晶 mp 153-153°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2980, 2949, 2222, 1730, 1601, 1505, 1431, 1364, 1279, 1231, 1136, 993, 914, 865, 702.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.92 (s, 6H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.8Hz, 2H).					







【0279】

【表149】

実施例 41	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B THF P1b P3 CH ₂ Cl ₂	62	黄色結晶 152-153°C 無臭無味
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3245, 3287, 3123, 2974, 2363, 2341, 2208, 1620, 1529, 1433, 1379, 1325, 1207, 1103, 1115, 1035, 844, 792, 760, 706, 646, 588, 490.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.80-2.94 (m, 5H), 3.26 (d, J=12.2Hz, 1H), 5.30-5.10 (m, 3H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.78-8.15 (m, 1H).			BIMS 368(N)		
実施例 42	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A Pla	11	
スペクトルデータ			¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.85-3.00 (m, 5H), 3.35 (d, 1H, J=13.2Hz), 3.92 (s, 3H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.93 (s, 1H).		






【0280】

【表150】

実施例 4 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 + 	$\left\{ \begin{array}{l} \text{B} \\ \text{THF} \\ \text{Pd}(\text{P}^{\text{Ph}})_2\text{Cl}_2 \\ \text{P}^{\text{Ph}} \end{array} \right\}$	77	赤褐色油状
スペクトルデータ ^1H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.42 (s, 3H), 2.84 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.93 (d, J=13Hz, 1H), 2.99 (q, J=7.2Hz, 4H), 3.40 (d, J=13Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 2H), 9.36 (s, 1H)					
実施例 4 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 + 	$\left\{ \begin{array}{l} \text{B} \\ \text{THF} \\ \text{Pd}(\text{P}^{\text{Ph}})_2\text{Cl}_2 \\ \text{P}^{\text{Ph}} \\ \text{Hexane} \\ \text{Et}_2\text{O} \end{array} \right\}$	38	黄色結晶 mp 116-120°C
スペクトルデータ ^1H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.16 (t, J=7.2Hz, 6H), 1.37 (s, 3H), 2.80-2.95 (m, 5H), 3.27 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 8.53 (s, 1H). ^1R (KBr) ν cm ⁻¹ : 3433, 3285, 3161, 2972, 2872, 2351, 2210, 1630, 1577, 1502, 1425, 1381, 1323, 1263, 1211, 1153, 1062, 1020, 879, 827, 803, 744, 616, 497, 410.					

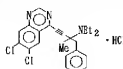
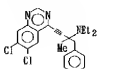
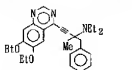
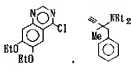
【0281】

【表151】

実施例 4 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
	 · HCl		C	66	淡黄色結晶 64-119°C 黒炭分解
スペクトルデータ ^1H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.63-1.73 (m, 6H), 1.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.52-3.89 (m, 5H), 3.93-4.06 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 3H), 7.56-7.64 (m, 2H), 9.44 (s, 1H). ^1R (KBr) ν cm ⁻¹ : 3425, 2984, 2487, 2361, 2343, 2235, 1955, 1550, 1458, 1394, 1259, 1192, 1032, 763, 705, 646, 569, 451, 418.					
実施例 4 6	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
		 + 	A Pla	33	
スペクトルデータ ^1H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.1Hz, 6H), 1.50 (s, 3H), 2.85-3.08 (m, 5H), 3.31 (d, J=13.2Hz, 1H), 7.20-7.45 (m, 5H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.25 (s, 1H)					

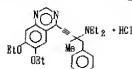
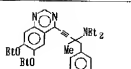
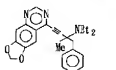
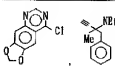
【0282】

【表152】

実施例 47	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	48	白色粉末結晶 mp 174-177°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.68(t, J=7.5Hz, 3H), 1.73(t, J=7.5Hz, 3H), 2.00(s, 3H), 3.38-3.60(m, 2H), 3.59(d, J=12.5Hz, 1H), 3.63-3.90(m, 2H), 3.96(d, J=12.6Hz, 1H), 7.34-7.43(m, 3H), 7.43-7.55(m, 2H), 7.90(s, 1H), 8.22(s, 1H), 9.29(s, 1H), 12.85(br s, 1H).					
実施例 48	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A PlA	73	油状物質
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20(t, J=7.1Hz, 3H), 1.47(s, 3H), 1.49(t, J=6.9Hz, 3H), 2.30-2.33(s, 3H), 3.32(d, J=13.2Hz, 1H), 4.32(q, J=6.9Hz, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 7.20-7.46(m, 7H), 8.07(s, 1H).					

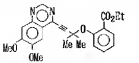
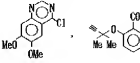
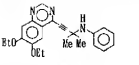
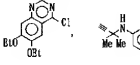
【0283】

【表153】

実施例 49	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	79	淡黄色粉末結晶 mp 171-174°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.45(t, J=7.0Hz, 3H), 1.57(t, J=7.0Hz, 3H), 1.50-1.80(m, 3H), 1.93(s, 3H), 3.33-3.58(m, 2H), 3.60-3.90(m, 2H), 3.82(d, J=12.5Hz, 1H), 3.91(d, J=12.5Hz, 1H), 3.94(q, J=7.0Hz, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 7.01(s, 1H), 7.30-7.35(m, 4H), 7.45-7.52(m, 2H), 8.08(s, 1H), 12.65(br s, 1H).					
実施例 50	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			A	90	淡黄～白色粉末固体 mp 104-5°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20(t, J=7.1Hz, 3H), 1.47(s, 3H), 2.84-3.05(m, 5H), 3.30(d, J=13.2Hz, 1H), 6.17(dd, J=0.7, 4.3Hz, 2H), 7.22-7.34(m, 5H), 7.35-7.45(m, 2H), 9.05(s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 2939, 2826, 2213, 1613, 1543, 1464, 1366, 1211, 1030, 847, 702.					

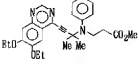
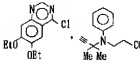
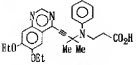
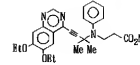
【0284】

【表154】

実施例 51	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			$\left\{ \begin{array}{c} B \\ PdCl_2 \\ PPh_3 \end{array} \right\}_2$ P1a	76	淡褐色結晶 mp 167-8°C
スペクトルデータ		IR (KBr) $\nu_{cm^{-1}}$: 2982, 2936, 2226, 1693, 1515, 1509, 1503, 1470, 1451, 1422, 1382, 1294, 1227, 1127, 1082, 993, 912, 843, 712, 652, 538. 1H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.91 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.08 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.71 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=1.8, 7.7 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H).			
実施例 52	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			$\left\{ \begin{array}{c} B \\ PdCl_2 \\ PPh_3 \end{array} \right\}_2$ P1a (Δ 特々: EtOMe)	71	無色結晶 mp 181.5-182.5°C
スペクトルデータ		IR (KBr) $\nu_{cm^{-1}}$: 3305, 2980, 2936, 2220, 1603, 1564, 1262, 1223, 1111, 1044, 851, 749, 658. 1H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.34 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.54 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.81 (s, 6H), 3.81 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.94 (t, J=7.0 Hz, 2H), 6.78 (m, 1H), 7.01 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.15-7.23 (m, 4H), 9.04 (s, 1H).			

【0285】

【表155】

実施例 53	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			$\left\{ \begin{array}{c} B \\ PdCl_2 \\ PPh_3 \end{array} \right\}_2$ P1a	33	
スペクトルデータ		IR (KBr) $\nu_{cm^{-1}}$: 2982, 2936, 2226, 1693, 1515, 1509, 1503, 1470, 1451, 1422, 1382, 1294, 1227, 1127, 1082, 993, 912, 843, 712, 652, 538. 1H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.51 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 6H), 1.60 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.32 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.64 (t, J=7.1 Hz, 2H), 4.15 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 3H), 7.36-7.45 (m, 3H).			
実施例 54	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			$\left\{ \begin{array}{c} D \\ OsO_4 \\ PPh_3 \end{array} \right\}_2$ P3 (EtOH)	58	暗赤色固体 mp 155-159°C
スペクトルデータ		IR (KBr) $\nu_{cm^{-1}}$: 2983, 2938, 2211, 1726, 1574, 1111, 935, 855, 704, 585. 1H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.52 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.57 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.60 (s, 6H), 2.33 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.70 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.44-7.52 (m, 2H), 9.09 (s, 1H).			

【0286】

【表156】

実施例 55	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (PdCl ₂ (PPh ₃) ₄) P2	66	油状物質
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.47 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.80-3.18 (m, 2H), 2.96 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.33 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.67 (t, J=5.4Hz, 2H), 4.00 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.14-7.32 (m, 5H), 7.36-7.45 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).					
実施例 56	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	76	淡黄色粉末結晶 mp 112-116°C 吸湿性
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.48 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.57 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.90 (s, 3H), 3.30-3.36 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 3.02 (q, J=8.9Hz, 2H), 4.10-4.25 (m, 2H), 4.29 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.08 (br s, 1H), 7.25-7.52 (m, 8H), 9.08 (s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3387, 2982, 2936, 2610, 2296, 1611, 1493, 1233, 1044, 704.					

【0287】

【表157】

実施例 57	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	65	黄色結晶状結晶 mp 84-85°C
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.29 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.41 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.50 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.96 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.20-4.40 (m, 6H), 7.17-7.24 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 9.09 (s, 1H). IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 2988, 2936, 2238, 1740, 1613, 1505, 1458, 1223, 1042, 851, 704, 567. HIMS m/z 480 (M ⁺)					
実施例 58	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	48	茶褐色油状
スペクトルデータ ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.50 (t, J=6.9Hz, 3H), 2.62 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.84-3.12 (m, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.3 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 4.02 (dq, J=1.7, 7.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.17-7.32 (m, 5H), 7.33-7.45 (m, 2H), 9.06 (s, 1H).					

【0288】

【表158】

実施例 59	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			C	65	白色粉末結晶 mp 137-151°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3423, 2982, 2937, 2361, 2341, 1724, 1610, 1568, 1537, 1496, 1460, 1430, 1367, 1315, 1232, 1205, 1032, 827, 803, 838, 827, 765, 704, 669, 593, 418.		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.49(t, J=6.9Hz, 3H), 1.58(t, J=7.0Hz, 3H), 1.70(t, J=7.1Hz, 3H), 2.70(br s, 2H), 3.35(br s, 2H), 3.50-4.00(m, 4H), 3.73(s, 3H), 4.07(q, J=7.0Hz, 2H), 4.32(c, J=7.0Hz, 2H), 7.18(s, 1H), 7.25-7.45(m, 3H), 7.45-7.65(m, 3H), 9.09(s, 1H), 13.10(br s, 1H).					
実施例 60	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (Tol, EtOH-H ₂ O)	42	淡黄色粉末結晶 mp 156-157°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3423, 2986, 2935, 2538, 2363, 2204, 1923, 1738, 1707, 1612, 1572, 1539, 1506, 1460, 1398, 1305, 1309, 1232, 1111, 1045, 955, 904, 858, 787, 769, 704, 652, 547.		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.32(t, J=7.2Hz, 3H), 1.50(t, J=7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.58(s, 3H), 2.57(t, J=6.6Hz, 2H), 2.98(d, J=13.1Hz, 1H), 3.10(m, 2H), 3.30(d, J=6.6Hz, 2H), 3.39(d, J=13.1Hz, 1H), 5.98(c, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.12(s, 1H), 7.13-7.30(m, 4H), 7.30-7.45(m, 2H), 9.07(s, 1H).					

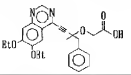
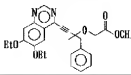
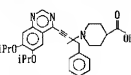
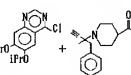
【0289】

【表159】

実施例 61	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (PdCl ₂ (Ph ₃) ₂) Pla	45	油状物質
スペクトルデータ			¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37(d, J=6.0Hz, 6H), 1.47(d, J=6.0Hz, 6H), 1.75(s, 3H), 3.12(d, J=12.0Hz, 1H), 3.21(d, J=12.0Hz, 1H), 4.49(d, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 4.74(d, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.28-7.32(m, 3H), 7.40-7.73(m, 4H), 9.04(s, 1H).		
実施例 62	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (PdCl ₂ (Ph ₃) ₂) Pla	96	油状物質
スペクトルデータ			¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.50(t, J=7.2Hz, 3H), 1.56(t, J=7.2Hz, 3H), 1.65(s, 3H), 3.18(d, J=12.0Hz, 1H), 3.31(d, J=12.0Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 4.03(q, J=7.2Hz, 2H), 4.27(q, J=7.2Hz, 2H), 4.37(d, J=16.0Hz, 1H), 4.46(d, J=16.0Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.25-7.26(m, 4H), 7.40-7.49(m, 2H), 9.07(s, 1H).		

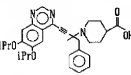
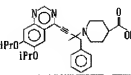
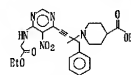
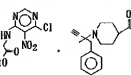
【0290】

【表160】

実施例 6 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (Et ₂ O)	3 4	白色結晶 mp=119°C
スペクトルデータ		IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3424, 3053, 3030, 2984, 2930, 2728, 2513, 2223, 1850, 1738, 1613, 1576, 1501, 1472, 1441, 1358, 1235, 1109, 1032, 934, 855, 772, 704.			
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.48 (t, J=7.2, 3H), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 3.20 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.32 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.97 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.44 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.51 (d, J=14.0Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.26-7.31 (m, 4H), 7.39-7.42 (m, 2H), 9.10 (s, 1H).					
実施例 6 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	4 9	油状物質
スペクトルデータ		IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3430, 2980, 2934, 2800, 2361, 2213, 1890, 1732, 1611, 1480, 1454, 1368, 1227, 1193, 1016, 953, 850, 790, 702, 559.			
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.37 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 2.32-2.58 (m, 2H), 3.06 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.27 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.43-3.47 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.66 (d, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 4.70 (dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 4H), 7.35-7.37 (m, 4H), 9.05 (s, 1H).					

【0291】

【表161】

実施例 6 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (Et ₂ O)	8 5	mp 138.5-200°C
スペクトルデータ		IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3422, 2982, 2936, 2814, 2681, 2519, 2213, 1908, 1719, 1609, 1541, 1491, 1454, 1368, 1302, 1262, 1231, 1200, 1109, 953, 926, 853, 762, 704, 694, 599, 507.			
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.36 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.47 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 2H), 2.51-2.67 (m, 2H), 2.73-2.80 (m, 1H), 2.88 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.37 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.46-3.50 (m, 1H), 4.30 (dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 4.76 (dt, J=6.0, 6.0Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.35-7.38 (m, 2H), 9.18 (s, 1H).					
実施例 6 6	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ Pla	2 3	油状物質
スペクトルデータ		IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3390, 2982, 2814, 2214, 1732, 1505, 1501, 1373, 1203, 1200, 1046, 961, 874, 702.			
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.74-1.89 (m, 2H), 1.98-2.04 (m, 2H), 2.33-2.53 (m, 3H), 3.03 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.19 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.17-3.21 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 7.24-7.34 (m, 3H), 8.40 (m, 1H), 8.57 (s, 1H).					

【0292】

【表162】

実施例 67	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (THF) P4(<i>sp</i>) ₂ Et1 Pla	76	油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3460, 3314, 3175, 2982, 2938, 2816, 2361, 2230, 2216, 1728, 1623, 1579, 1504, 1454, 1375, 1329, 1263, 1180, 1124, 1045, 958, 898, 875, 800, 758, 702, 54 (s, 1H).		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.21 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.72-1.90 (m, 2H), 1.91-2.19 (m, 2H), 2.29-2.42 (m, 3H), 3.03 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.20 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.30-3.42 (m, 1H), 3.48 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.20-7.34 (m, 5H), 8.54 (s, 1H).					
実施例 68	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D Pla	29	黄色結晶 mp 137-143°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3452, 3281, 2939, 2363, 2341, 2212, 1701, 1622, 1583, 1508, 1325, 1265, 1238, 1118, 1068, 960, 879, 800, 756, 704, 540, 418.		
¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 250MHz) δ ppm: 1.22 (s, 3H), 1.45-1.68 (m, 2H), 1.83-1.99 (m, 2H), 2.12-2.36 (m, 3H), 2.49-3.17 (m, 3H), 3.21-3.35 (m, 1H), 7.29-7.49 (m, 5H), 8.0-8.42 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 12.17 (br s, 1H).					

【0293】

【表163】

実施例 69	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (THF) P1b P3 (Et ₂ O)	20	
スペクトルデータ			¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.85 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.07 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 9.10 (s, 1H).		
実施例 70	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (THF) P1b P3 (Et ₂ O)	17	
スペクトルデータ			¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.19 (t, J=7.05Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.53 (t, J=7Hz, 3H), 1.57 (t, J=7Hz, 3H), 2.89-2.98 (m, 5H), 3.20 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.08 (q, J=7Hz, 2H), 4.28 (q, J=7Hz, 2H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.48-7.49 (m, 1H), 9.08 (s, 1H).		
			IR(neat) ν cm ⁻¹ : 2980, 2934, 2212, 1612, 1565, 1496, 1473, 1363, 1288, 1111, 1090, 935, 805, 823.		

【0294】

【表164】

実施例 71	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla P3 (Et ₂ O)	74	白色結晶 mp 118-119°C
スペクトルデータ		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.52 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.57 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.73-1.92 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.29-2.62 (m, 3H), 3.04 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.18-3.30 (m, 1H), 3.22 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.35-3.54 (m, 1H), 4.09 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.28 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.93-6.99 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 4H), 9.07 (s, 1H) IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2984, 2932, 2890, 2212, 1735, 1614, 1568, 1537, 1498, 1473, 1437, 1396, 1371, 1305, 1259, 1228, 1194, 1111, 1045, 1020, 954, 931, 860, 827, 788, 656, 567.			
実施例 72	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (THF) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ Pla P1b	27	
スペクトルデータ		¹ H NMR (CDCl ₃ , 250MHz) δ ppm: 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.46 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.95 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 8.17 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 8.57 (d, J=1.7Hz, 1H), 9.10 (s, 1H) IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2986, 2363, 2341, 2210, 1722, 1512, 1502, 1458, 1440, 1396, 1365, 1318, 1290, 1254, 1176, 1107, 1028, 933, 842, 819, 758, 682, 663, 650.			

【0295】

【表165】

実施例 73	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla P3 (MeOH)	68	褐色結状
スペクトルデータ		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.52 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.70-2.10 (m, 4H), 2.35 (m, t, J=3.9, 1.1Hz, 1H), 2.54 (br t, J=1.3Hz, 1H), 2.70 (dt, J=2.6, 1.1Hz, 1H), 2.81 (br d, J=1.1Hz, 1H), 3.05-3.26 (m, 3H), 3.87 (dd, J=6.5, 8.7Hz, 1H), 4.03 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.20-7.45 (m, 7H), 9.09 (s, 1H) IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3476, 2938, 2220, 1690, 1609, 1497, 1490, 1238, 1205, 1030, 932, 702, 666.			
実施例 74	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (MeOH)	7	橙黄色粉末結晶 mp 193-197°C
スペクトルデータ		¹ H NMR (CDCl ₃ -DMSO-d ₆ (5:1) + D ₂ O, 300MHz) δ ppm: 1.52 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.34 (t, J=3.9, 1.1Hz, 1H), 2.55 (dt, J=2.5, 1.1Hz, 1H), 2.70 (dt, J=2.8, 1.1Hz, 1H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.06-3.25 (m, 3H), 3.96 (dd, J=6.0, 8.8Hz, 1H), 4.04 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.17-7.50 (m, 5H), 9.03 (s, 1H) IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3476, 2938, 2220, 1690, 1609, 1497, 1490, 1238, 1205, 1030, 932, 702, 666.			

【0296】

【表166】

実施例 75	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ P1b P2	20	アモルファス
スペクトルデータ		IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3395, 2986, 2940, 2216, 1611, 1501, 1235, 1032, 834, 828, 766, 706.			
¹ H NMR(CDCl ₃ +D ₂ O, 300MHz) δ ppm: 1.43(t, J=6.9Hz, 3H), 1.53(s, 3H), 1.55(t, J=6.9Hz, 3H), 2.65(s, 3H), 2.93(d, J=13.1Hz, 1H), 2.98-3.22(m, 2H), 3.39(d, J=13.1Hz, 1H), 3.80(m, 2H), 3.90(q, J=7.1Hz, 2H), 4.13(br s, 2H), 4.26(q, J=6.9Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 7.15-7.48(m, 6H), 9.05(s, 1H).					
実施例 76	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1a	97	油状物質
スペクトルデータ		IR(neat) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3437, 2934, 2809, 2463, 2361, 2214, 1892, 1730, 1616, 1570, 1537, 1487, 1426, 1364, 1231, 1161, 1046, 993, 959, 851, 756, 702.			
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.45(s, 3H), 1.78-1.87(m, 2H), 1.98-2.08(m, 2H), 2.83-2.97(m, 3H), 3.05(d, J=13.2Hz, 1H), 3.28(d, J=13.2Hz, 1H), 3.26-3.30(m, 1H), 3.41-3.45(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.06(s, 3H), 4.14(q, J=7.2Hz, 2H), 7.22-7.37(m, 7H), 9.10(s, 1H).					

【0297】

【表167】

実施例 77	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (Et ₃ O)	58	mp 213°C
スペクトルデータ		IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3588, 3524, 3063, 2982, 2940, 2834, 2573, 2214, 1893, 1723, 1703, 1615, 1545, 1497, 1452, 1427, 1358, 1302, 1282, 1233, 1181, 1130, 1030, 993, 959, 851, 823, 762.			
¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 300MHz) δ ppm: 1.36(s, 3H), 1.59-1.68(m, 2H), 1.83-1.93(m, 2H), 2.21-2.25(m, 1H), 2.35-2.43(m, 2H), 3.01(d, J=13.5Hz, 1H), 3.12-3.15(m, 1H), 3.19(d, J=13.5Hz, 1H), 3.31-3.34(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.96(s, 3H), 7.17-7.25(m, 4H), 7.32-7.34(m, 3H), 8.98(s, 1H).					
実施例 78	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B (PhCl ₂ /PPh ₃) P1a	78	油状物質
スペクトルデータ		IR(neat) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3437, 2982, 2934, 2811, 2361, 2216, 1893, 1728, 1601, 1557, 1541, 1488, 1570, 1333, 1252, 1175, 1125, 1047, 961, 757, 754, 703.			
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.65(s, 3H), 1.82-1.94(m, 2H), 2.01-2.04(m, 2H), 2.10-2.54(m, 3H), 3.05(d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.31(m, 1H), 3.29(d, J=13.5Hz, 1H), 3.39-3.44(m, 1H), 4.15(q, J=7.1Hz, 2H), 7.26-7.38(m, 5H), 7.57(dd, J=8.2, 4.2Hz, 1H), 8.29(dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 9.27(dd, J=4.2, 2.0Hz, 1H), 9.46(s, 1H).					

【0298】

【表168】

実施例 79	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P1a P3 (Et ₂ O)	78	淡黄色結晶 189-200°C (分解)
スペクトルデータ		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.47 (s, 1H), 1.48 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.57 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.80-2.02 (m, 2H), 2.07-2.30 (m, 2H), 2.50-2.69 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 1H), 2.97 (s, J=13.2Hz, 1H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.32 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.40-3.55 (m, 1H), 3.96 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.29 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.97 (dd, J=8.7, 8.7Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 3H), 9.20 (s, 1H)			
スペクトルデータ		IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3423, 2982, 2934, 2298, 1718, 1608, 1541, 1510, 1458, 1388, 1361, 1292, 1261, 1228, 1190, 1111, 1033, 935, 852, 828, 663, 570, 515, 413.			
実施例 80	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1a D P3 (EtOH)	16	淡黄色粉末結晶 mp 219-223°C
スペクトルデータ		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.25 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.75-2.05 (m, 5H), 2.25-2.60 (m, 3H), 3.06 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.23 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.23 and 3.43 (2 br s, 2H), 3.93 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.10-4.25 (m, 4H), 5.20 (br s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H).			
スペクトルデータ		IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3393, 3200, 2960, 2361, 2222, 1638, 1620, 1570, 1497, 1447, 1236, 1202, 1042, 702.			

[0299]

[表169]

実施例 81	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1b P3 (EtOH-H ₂ O)	65	白色粉末結晶 mp 158-159°C
スペクトルデータ		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.28 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.37 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.54 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.11 (s, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.95-3.01 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.68 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.20 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.24 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.78 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.89-7.05 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).			
スペクトルデータ		IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3279, 2994, 2947, 2222, 1742, 1602, 1456, 1234, 1168, 1038, 749, 693.			
実施例 82	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D	60	淡黄色粉末結晶 mp 157-159°C
スペクトルデータ		¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.31 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.53 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.40-2.70 (m, 4H), 3.20 (br s, 1H), 3.56 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.50-3.75 (m, 4H), 4.23 (q, J=6.9Hz, 2H), 5.50 (br s, 2H), 6.77 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).			
スペクトルデータ		IR (KBr) ν cm ⁻¹ : 3289, 2982, 2224, 1615, 1458, 1316, 1231, 1036, 696, 654.			

[0300]

[表170]

実施例 8 3	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1b P3 (EtOH)	9 4	白色粉末結晶 mp 152-153°C
スペクトルデータ		IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3437, 2965, 2812, 2203, 1730, 1613, 1499, 1229, 1196, 1040, 860, 754. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26(t, J=7.1Hz, 3H), 1.50(t, J=6.9Hz, 3H), 1.53(t, J=7.1Hz), 1.75-1.94(m, 2H), 1.98-2.10(m, 2H), 2.44(m, 1H), 2.63(m, 2H), 3.06-3.20(m, 2H), 3.34-3.44(m, 1H), 3.54-3.70(m, 2H), 3.77(q, J=6.8Hz, 2H), 4.15(m, J=7.1Hz, 2H), 4.24(d, J=7.0Hz, 2H), 7.00(s, 1H), 7.10-7.35(m, 5H), 9.02(s, 1H).			
実施例 8 4	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D (EtOH-TiHF)	5 7	淡黄色粉末結晶 mp 279-281°C (dec)
スペクトルデータ		IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3424, 2948, 2816, 2214, 1814, 1715, 1612, 1370, 1543, 1496, 1436, 1367, 1235, 1040, 937, 745, 664. ¹ H NMR(pyr-d ₅ , 300MHz) δ ppm: 1.32(t, J=7.0Hz, 3H), 1.50(t, J=6.8Hz, 3H), 2.00-2.40(m, 4H), 2.50-2.85(m, 3H), 3.10-3.25(m, 2H), 3.29-3.44(m, 2H), 3.53-3.74(m, 2H), 3.95(q, J=6.9Hz, 2H), 4.10(q, J=7.0Hz, 2H), 7.05-7.40(m, 5H), 8.40(s, 1H).			

【0301】

【表171】

実施例 8 5	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (H ₂ O-Et ₂ O)	3 4	mp 179°C
スペクトルデータ		IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3426, 2930, 2805, 2691, 2517, 2361, 2342, 2214, 1910, 1717, 1601, 1572, 1541, 1456, 1372, 1337, 1218, 1188, 955, 795, 702. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.51(s, 3H), 1.87-1.98(m, 2H), 2.06-2.15(m, 2H), 2.51-2.95(m, 3H), 3.03(d, J=13.2Hz, 1H), 3.27-3.34(m, 1H), 3.32(d, J=13.2Hz, 1H), 3.43-3.49(m, 1H), 3.78-3.97(m, 2H), 7.56(d, J=8.3, 4.2Hz, 1H), 8.24(d, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 9.29(d, J=4.2, 2.1Hz, 1H), 9.53(s, 1H).			
実施例 8 6	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P14	5 8	油状物質
スペクトルデータ		IR(neat) ν cm ⁻¹ : 2932, 2814, 2361, 2340, 2216, 1730, 1613, 1332, 1402, 1365, 1232, 1202, 1179, 1121, 1046, 976, 835, 750, 700. ¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.24(t, J=7.2Hz, 3H), 1.40(s, 3H), 1.70-1.90(m, 2H), 1.95-2.04(m, 2H), 2.28-2.38(m, 1H), 2.45-2.63(m, 2H), 3.11(d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.29(m, 8H), 3.43-3.50(m, 1H), 4.12(q, J=7.2Hz, 2H), 7.21-7.29(m, 3H), 7.29(d, J=8.3Hz, 1H), 7.39-7.42(m, 2H), 7.99(d, J=8.3Hz, 1H), 8.97(s, 1H).			

【0302】

【表172】

実施例 87	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (39)-4- Rt20)	48	mp >201°C
スペクトルデータ		IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3424, 3029, 2932, 2818, 2513, 2363, 2214, 1942, 1699, 1613, 1557, 1534, 1418, 1402, 1385, 1333, 1292, 1202, 1128, 982, 937, 837, 748, 702, 656, 552, 529 MS m/z 444 (M+H) ⁺			
				20	灰色粉末固体 mp 167-188°C (dec) (Rt10M)
スペクトルデータ		IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3407, 2995, 2937, 2361, 2342, 2220, 1636, 1615, 1501, 1233, 1034, 704, 654 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.46 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.57 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.05 (br s, J=4.0Hz, 2H), 2.40 (br t, J=12.1Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 3.15 (br t, J=1.9Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.90 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 6H), 9.06 (s, 1H).			

【0303】

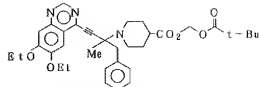
【表173】

実施例 89	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1b	45	茶褐色粘稠性
スペクトルデータ		IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3407, 2995, 2937, 2361, 2342, 2220, 1636, 1615, 1501, 1233, 1034, 704, 654 ¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.28 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.57 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.73 (m, 4H), 3.02 (m, 5H), 3.23 (s, 2H), 3.29 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.19 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.10-7.45 (m, 7H), 9.07 (s, 1H).			
			D	82	黄色粉末固体 mp 110-114°C
スペクトルデータ		IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3409, 2984, 2216, 1615, 1499, 1306, 1231, 1042, 704 ¹ H NMR (MSO-d ₆ , 300MHz) δ ppm: 1.35 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.00-2.80 (m, 4H), 2.90-3.10 (m, 4H), 3.03 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.22 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.28 (q, J=6.9Hz, 2H), 7.20-7.50 (m, 7H), 9.02 (s, 1H).			

【0304】 実施例 91

【0305】

【化69】



【0306】 実施例 8 で製造したカルボン酸 (389m)

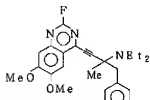
g, 0.8 mmol), $\text{ClCH}_2\text{OCO}-t\text{-Bu}$ ($138\ \mu\text{l}$, 0.96 mmol) および DBV ($132\ \mu\text{l}$, 0.96 mmol) のトルエン溶液 ($10\ \text{mL}$) を 80°C で 2 時間撹拌した。反応液に水 ($40\ \text{mL}$)、 EtOAc ($40\ \text{mL}$) を加えて有機層を分離した。抽出液を洗浄 (飽和 NaHCO_3 水溶液、10% クエン酸水溶液、水)、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 4:1 → 2:3) で精製し、エステル体をアモルファスとして得た (405 mg, 84%)。

【0307】 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.21 (s, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.49 (t, $J=7.0\ \text{Hz}$, 3H), 1.56 (t, $J=7.0\ \text{Hz}$, 3H), 1.73–1.94 (m, 2H), 1.95–2.12 (m, 2H), 2.37–2.62 (m, 3H), 3.04 (d, $J=13.3\ \text{Hz}$, 1H), 3.27 (d, $J=13.3\ \text{Hz}$, 1H), 3.22–3.32 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 4.03 (br q, $J=7.0\ \text{Hz}$, 2H), 4.28 (q, $J=7.0\ \text{Hz}$, 1H), 5.77 (s, 2H), 7.16–7.30 (m, 5H), 7.30–7.40 (m, 2H), 9.07 (s, 1H)。

実施例 92

【0308】

【化70】



【0309】実施例 39 で製造した 2-アミノ体 (200 mg, 0.48 mmol) に 42% HBF_4 水溶液 (4 mL) および 10 倍量の EtOH を加えて 20°C に冷却し、5.1 M の NaNO_2 水溶液 ($150\ \mu\text{l}$ 、0.75 mmol) を加えた。ゆっくりと昇温し、反応液が -20°C になる間に数回にわけて 5.1 M の NaNNO_2 水溶液 (1.55 mL)、7.8 M の NaNO_2 水溶液 (0.5 mL) を加えた。 HBF_4 水溶液 (2 mL) を加えて室温で 30 分間撹拌後、 0°C で 6 N NaOH 水溶液と 10% Na_2CO_3 水溶液を液性が中性になるまで加えた。生成物を EtOAc ($30\ \text{mL} \times 1$ 、 $20\ \text{mL} \times 1$) で抽出し、抽出液を洗浄 (飽和 NaHCO_3 水溶液)、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 1:0 → 1/1, クロロホルム: メタノール = 1:0 → 3:1) で精製し、2-フッ素体 (21 mg, 10%) を得た。

【0310】 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz

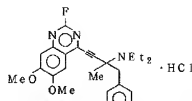
δ ppm: 1.20 (t, $J=7.1\ \text{Hz}$, 6H), 1.48 (s, 3H), 2.86–3.05 (m, 5H), 3.31 (d, $J=13.2\ \text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 7.17–7.30 (m, 5H), 7.32–7.40 (m, 2H)。

^{19}F NMR (CDCl_3 , 280 MHz) δ ppm: -49.3

実施例 93

【0311】

【化71】



【0312】実施例 92 で製造した 2-フッ素体を用い、実施例 2 と同様な操作を行ない目的とする塩酸塩を白色粉末結晶として得た (収率 74%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.67 (t, $J=7.7\ \text{Hz}$, 3H), 1.69 (t, $J=8.2\ \text{Hz}$, 3H), 1.96 (s, 3H), 3.25–3.55 (m, 2H), 3.55–3.80 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 7.10–7.34 (m, 5H), 7.37–7.50 (m, 2H), 12.90 (s, 1H)。

^{19}F NMR (CDCl_3 , 280 MHz) δ ppm: -49.4

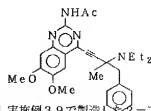
IR (KBr) $\nu\ \text{cm}^{-1}$: 3430, 2980, 2940, 2450, 2238, 1618, 1580, 1549, 1306, 1242, 1015, 1001, 843, 770, 708。

m. p. 182–187 $^\circ\text{C}$

実施例 94

【0313】

【化72】



【0314】実施例 39 で製造した 2-アミノ体 (60 mg, 0.14 mmol) のピリジン (0.5 mL) ー無水酢酸 (0.5 mL) 溶液を一晚放置した後 80°C で 1 時間加熱撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマト (ヘキサン: EtOAc = 4:1 → 0:1) で精製し、目的とする 2-アセチルアミノ体

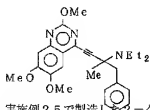
(24 mg, 36%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm:
1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.56 (br s, 3H), 2.85–3.05 (m, 5H), 3.30 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 7.12–7.30 (m, 5H), 7.30–7.48 (m, 2H), 8.14 (br s, 1H)。

実施例 95

【0315】

【化73】



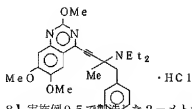
【0316】実施例 25 で製造した 2-クロロ体 (156 mg, 0.36 mmol) のメタノール溶液 (4 ml) を水浴上撹拌し、28% NaOMe メタノール溶液 (0.5 ml) を加えた。80℃で30分間加熱撹拌した後、濃縮し、水と CH_2Cl_2 を加え有機層を分離した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮し、目的とする 2-メトキシ体 (160 mg、定量的) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm:
1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.85–3.10 (m, 5H), 3.31 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.17–7.30 (m, 4H), 7.35–7.42 (m, 2H)。

実施例 96

【0317】

【化74】



【0318】実施例 95 で製造した 2-メトキシ体を用い実施例 2 と同様の操作を行ない目的とする塩酸塩を白色粉末結晶として得た (収率 78%)。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm:
1.64 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.71

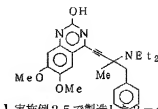
(t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.95 (s, 3H), 3.33–3.90 (m, 4H), 3.59 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.90 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 6.97 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.25–7.35 (m, 3H), 7.42–7.50 (m, 2H), 12.65 (br s, 1H)。
IR (KBr) ν cm^{-1} : 3426, 2990, 2946, 2361, 1620, 1555, 1501, 1474, 1426, 1410, 1310, 1061, 1001, 860, 791, 708。

m. p. 172–175℃

実施例 97

【0319】

【化75】



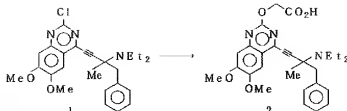
【0320】実施例 25 で製造した 2-クロロ体 (360 mg, 0.82 mmol) のベンゼン溶液 (4 ml) に $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ (30 mg) と 50% NaOH 水溶液 (3 ml) を加え、48 時間還流した。濃塩酸を加え中和した後、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え生成物を EtOAc (20 ml \times 2) で抽出した。抽出液を濃縮し、残渣に MeOH (15 ml) を加え生成する沈殿物を濾取し、目的物である 2-ヒドロキシ (2-オキソ) 体 (130 mg, 38%) を白色粉結晶として得た。

【0321】 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.19 (br peak, 4H), 1.43 (s, 3H), 2.40–3.20 (br peak, 4H), 3.09 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 5.66 (s, 1H), 6.72–6.85 (m, 2H), 7.05–7.20 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (s, 1H)。

実施例 98 化合物 2 の製造

【0322】

【化76】



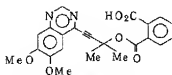
【0323】グリコール酸エチル（210mg、2.0mmol）のDMF溶液（2ml）に室温で60%NaH（10mg、0.25mmol）と2-クロロ体1（130mg、0.30mmol）を加え80℃に加熱攪拌した。1時間後、さらにグリコール酸エチル620mg（5.96mmol）、60%NaH（240mg、6.0mmol）および2-クロロ体1（100mg、0.23mmol）を加え室温で10分間攪拌した。反応液に水とEtOAcを加え、水層を濃縮し、2N NaOH水溶液（5ml）を加えた。室温で2時間攪拌後、水層をEt₂O（10ml）で洗浄し10%クエン酸水溶液（20ml）を加え中和した。生成物をEtOAc（20ml×2）で抽出し、乾燥（Na₂SO₄）濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し目的とする2-（カルボキシメチル）オキシ体2（46mg、16%）を得た。

2: ¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.55 (s, 3H), 3.00-3.25 (m, 5H), 3.30 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H), 12.55 (br s, 1H).

実施例99

【0324】

【化77】



【0325】実施例11で製造したアルコール体（400mg、1.47mmol）のCH₂Cl₂溶液（6ml）に室温で無水フタル酸（327mg、2.2mmol）、トリエチルアミン（0.30ml、2.2mmol）およびDMAP（44mg、0.36mmol）を加え12時間攪拌した後、3日間放置した。飽和NaHCO₃水溶液（10ml）とEtOAc（30ml）を加え、よく攪拌した。混合物を濾過して得られる沈殿物と有機層を希塩酸で洗浄した原生じる沈殿物を合わせて水で洗浄すると目的とするハーフエステル体（336mg、54%）が白色粉末固体として得られた。

【0326】¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.91 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.63-7.80 (m, 4H), 9.05 (s, 1H), 13.35 (br s, 1H).

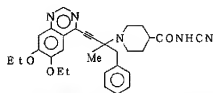
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3434, 2986, 2940, 2477, 2234, 1912, 1730, 1505, 1430, 1368, 1240, 1119, 1073, 993, 918, 885, 801, 745.

m. p. 162-165℃

実施例100

【0327】

【化78】



【0328】実施例8で製造したカルボン酸（439mg、0.90mmol）およびEt₃N（0.19ml、1.37mmol）のTHF溶液（15ml）を-5℃に冷却しi-BuOCOCl（0.126ml、0.99mmol）を滴下し、0℃で5分間攪拌した後、シアナミド（63mg、1.50mmol）を加えた。反応混合物を-5～0℃で30分間攪拌し室温まで徐々に昇温した後水を加えて反応を停止した。生成物をEtOAc（20ml×2）で抽出し、乾燥（Na₂SO₄）濃縮した。残渣にEtOAcを加えて生じる固体をEtOAcで懸洗、濾取し目的とするアミド体（98mg、21%）を白色粉末結晶として得た。

【0329】¹H NMR (CDCl₃+D₂O, 300MHz) δ ppm: 1.46 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.00-2.30 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.78-3.10 (m, 2H), 3.20 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.44 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.58-3.82 (m, 2H), 3.93 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.27 (q, J=6.9Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.20-7.50 (m, 7H), 9.05 (s, 1H).

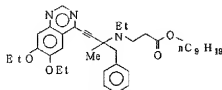
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3395, 2984, 2938, 2654, 2513, 2249, 2166, 1725, 1613, 1543, 1499, 1460, 1397, 1366, 1231, 1032, 706.

m. p. 141–145°C

実施例 101

【0330】

【化79】



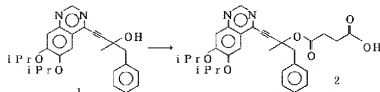
【0331】実施例60で製造したカルボン酸(100 mg、0.21 mmol)のクロロホルム溶液(5 ml)を-10°Cに冷却し、*i*-BuOCCl(27 μ l、0.21 mmol)とEt₃N(30 μ l、0.21 mmol)を加え、15分間攪拌した。ノニルアルコール(50 μ l、0.28 mmol)を加え、室温まで30分かけて昇温し反応液をCH₂Cl₂で希釈した。有機層を洗浄(NaHCO₃飽和水溶液、クエン酸水溶液、飽和食塩水)、乾燥(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:EtOAc=15:1→3:1)で精製し目的とするエステル体(45 mg、36%)を黄茶油状物質として得た。

【0332】¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 0.90 (t, J=6.5 Hz, 3H), 1.20–1.70 (m, 26H), 2.60 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 4.10 (m, 4H), 4.30 (q, J=8.6 Hz, 2H), 7.23 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 9.05 (s, 1H).

IR (film) ν cm⁻¹: 2928, 2214, 1732, 1613, 1568, 1535, 1497, 1364, 1308, 1229, 1046, 934, 855, 702.

Rf=0.6 {ヘキサン:EtOAc=1:1, Silica gel 60F₂₅₄ (MERCK)}.

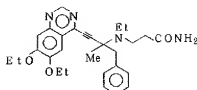
実施例 102



【0337】実施例61で製造したアルコール体1(35 mg、0.086 mmol)のジクロロメタン(2 ml)

【0333】

【化80】



【0334】実施例60で製造したカルボン酸(150 mg、0.32 mmol)のジクロロメタン溶液(5 ml)にN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(74 mg、0.35 mmol)、N-ヒドロキシスクシンイミド(40 mg、0.34 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌してから生じた沈殿物を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をEtOH(7 ml)およびジクロロメタン(7 ml)で希釈し28%NH₄OH水溶液を加え室温で1時間攪拌した。溶媒を留去したのち残渣をCH₂Cl₂(100 ml)に溶解し洗浄(飽和NaHCO₃水溶液、飽和食塩水)、乾燥(MgSO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃:MeOH=50:1)で精製しアミド体(127 mg、81%)を赤茶色フォーム状物質として得た。

【0335】¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm: 1.24 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.47 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.53–1.58 (m, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.98 (m, 3H), 3.27 (m, 3H), 3.96 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0 Hz, 2H), 5.30 (br s, 2H), 7.10–7.45 (m, 7H), 9.00 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3347, 3187, 2982, 2934, 2213, 1672, 1612, 1474, 1366, 1308, 1231, 1202, 1109, 1044, 934, 853, 702.

Rf=0.5 {CHCl₃:MeOH=15:1, Silica gel 60F₂₅₄ (MERCK)}.

実施例 103

【0336】

【化81】

1) 溶液に室温下で無水コハク酸(34 mg、0.34 mmol)ジメチルアミノピリジン(52 mg、0.

0.43 mmol)、トリエチルアミン (35 mg, 0.344 mmol) を加えて攪拌した。8日後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: Hex→クロロホルム→メタノール系) と懸洗 (溶媒: Et₂O) で精製して目的物 2 (17 mg, 39%) を得た。

目的物 2

【0338】 m. p. : 175℃

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 1.43–1.47 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 2.69 (s, 4H), 3.42 (s, 2H), 4.68–4.75 (m, 1H), 4.83–4.91

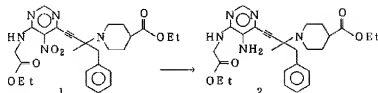
(m, 1H), 7.22–7.35 (m, 6H), 7.46 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)。

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3426, 2980, 2936, 2728, 2523, 2363, 2234, 1890, 1740, 1609, 1574, 1497, 1437, 1370, 1314, 1236, 1155, 1109, 1082, 1061, 955, 928, 835, 743, 702, 588, 569, 515。

実施例 104

【0339】

【化82】



【0340】 実施例 66 で製造したニトロピリミジン体 1 (457 mg, 0.87 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に亜鉛粉末 (561 mg) と H₂O (2 ml) を加えて還流した。5 時間後、濾過した後、母液に H₂O (50 ml) を加え、EtOAc (200 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hex→EtOAc 系) で精製し目的物 2 (100 mg, 23%) を得た。

2

【0341】 油状物質

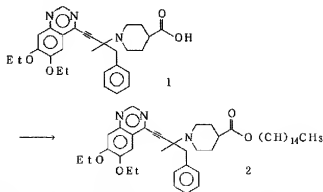
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.75–1.83 (m, 2H), 2.00–

2.04 (m, 2H), 2.34–2.50 (m, 3H), 2.94 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.19 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.17–3.22 (m, 1H), 3.35–3.38 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 7.24–7.36 (m, 5H), 8.21 (s, 1H)。
IR (neat) ν cm⁻¹: 3349, 3243, 2982, 2936, 2812, 2367, 2211, 1730, 1589, 1468, 1263, 1188, 1125, 1046, 752, 702。

実施例 105

【0342】

【化83】



【0343】 実施例 8 で製造したイソニペコチン酸体 1 (250 mg, 0.5 mmol) の DMF (4 ml) 溶液中に 1-ペンタデカノール (171 mg, 0.75 mmol) の DMF (2 ml) 溶液を加え室温で攪拌した中にトリエチルアミン (152 mg, 1.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (101 mg,

0.75 mmol)、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (129 mg, 0.625 mmol) を氷浴下に加え、60℃で攪拌した。3 時間後、減圧濃縮して NaHCO₃ 飽和溶液を加え、EtOAc で抽出した後、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮して残渣 (0.63 g) を得た。これをシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（展開溶媒Hex-EtOAc系）、懸洗（溶媒、Et₂O）で精製して目的物の長鎖エステル体2（135mg、39%）を得た。

【0344】長鎖エステル体2

油状物質

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.88 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.26-1.30 (m, 26H), 1.45 (s, 3H), 1.50 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.56 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 2.32-2.60 (m, 3H), 3.05 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.28 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.52~3.30 (m, 1H), 3.43-

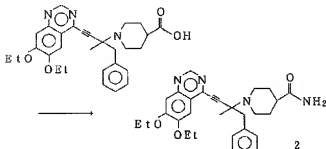
3.48 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 4H), 4.28 (q, J=7.2Hz, 2H), 7.2-7.29 (m, 5H), 7.34-7.37 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

IR (neat) ν cm⁻¹: 2926, 2855, 2809, 2751, 2361, 2213, 1890, 1732, 1613, 1497, 1456, 1397, 1364, 1304, 1262, 1231, 1202, 1128, 1046, 959, 934, 855, 760, 702, 440.

実施例106

【0345】

【化84】



【0346】実施例8で製造したイソニペコチン酸体1（268mg、0.54mmol）のTHF（20ml）溶液に-5℃下でクロルギ酸イソブチルエステル（88mg、0.65mmol）のTHF（1ml）溶液を滴下した。10分間攪拌の後トリエチルアミン（66mg、0.65mmol）のTHF（1ml）溶液を滴下して10分間攪拌した後、28%アンモニア水溶液（4ml）を滴下した。10分後、減圧濃縮して得られた残渣にNaHCO₃飽和水溶液（10ml）を加え、EtOAc（30ml）で抽出、飽和食塩水（10ml）で洗浄、乾燥（Na₂SO₄）、減圧濃縮して粗結晶（278mg）を得た。これを懸洗（溶媒EtOAc）で精製し目的物のアミド体（164mg、63%）を得た。

【0347】白色結晶

m.p.: 198℃

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.45 (s, 3H), 1.49 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H),

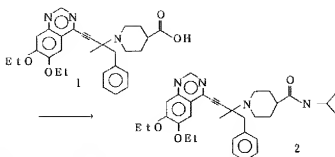
1.68-2.04 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H), 2.53-2.57 (m, 1H), 3.05 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.28 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.49-3.53 (m, 1H), 4.02 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.28 (q, J=6.9Hz, 2H), 5.39 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 7.22-7.29 (m, 5H), 7.34-7.37 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3304, 3135, 2980, 2938, 2814, 2367, 2209, 1690, 1611, 1564, 1535, 1497, 1458, 1360, 1310, 1231, 1109, 1028, 932, 858, 826, 762, 704, 654.

実施例107

【0348】

【化85】



【0349】実施例8で製造したカルボン酸体1 (250 mg, 0.50 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (6 ml) にイソプロピルアミン (44 mg, 0.75 mmol)、トリエチルアミン (152 mg, 1.5 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (102 mg, 0.75 mmol)、N, N-ジシクロカルボジイミド (129 mg, 0.625 mmol) を室温下で順次加えた後、50℃で攪拌した。1時間後、減圧濃縮した後、NaHCO₃ 飽和水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮して得られた残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: 酢酸エチル-メタノール系)、懸洗 (溶媒: メタノール-ジエチルエーテル系) で精製して目的物2 (65 mg, 24%) を得た。

【0350】m. p. : 149℃

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm :

1.14 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.2 Hz, 3H),

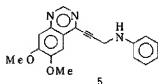
1.56 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.77-2.11 (m, 5H), 2.37-2.57 (m, 2H), 3.04 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.28 (d, J=13.5 Hz, 1H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.51-3.52 (m, 1H), 4.02 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.09 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.28 (q, J=7.2 Hz, 2H), 5.22-5.25 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 5H), 7.35-7.36 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3283, 3063, 2976, 2936, 2811, 2211, 1730, 1640, 1537, 1499, 1474, 1456, 1364, 1231, 1202, 1128, 1111, 1046, 853, 828, 702, 666, 569.

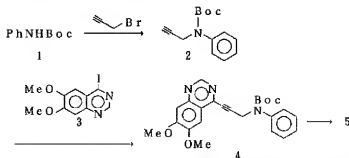
実施例108 化合物5の製造

【0351】

【化86】



下記スキームで製造を行なった。



【0352】1) 水素化ナトリウム (460 mg, 11.5 mmol, 60% in oil) を乾燥ヘキサンで洗浄し、DMF (30 ml) を加え、氷浴上攪拌した。化合物1 (1.90 g, 9.8 mmol) を加え室温で30分間攪拌後、プロパギルブロマイド (0.8 ml, 10.6 mmol) を氷冷下加えた。室温で1時間

攪拌後、氷冷下水を加え反応を停止させ、生成物をエーテル (60 ml) で抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物2 (1.51 g, 66%) を得た。

2: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm : 1.46 (s, 9H), 2.24 (t, J=2.4

H z, 1H), 4.36 (d, J=2.4 Hz, 2H), 7.10-7.50 (m, 5H).

【0353】2) PdCl₂ (PPh₃)₂ (10mg, 0.014mmol)とPPh₃ (15mg, 0.056mmol)、のTHF溶液 (7ml)を室温でしばらく攪拌した後、これに化合物1 (250mg, 1.1mmol)、4-オード-6, 7-ジメトキシキノリン (3) (144mg, 0.5mmol)、CuI (10mg, 0.053mmol)およびEt₃N (0.5ml, 3.6mmol)を加え1時間還流後、室温で一晩放置した。反応液にNH₄Cl水溶液、NaHCO₃飽和水溶液を加え、生成物をEtOAcで抽出した。抽出液を乾燥、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し化合物4 (100mg, 50%)を得た。

4: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.46 (s, 9H), 3.96 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 4.80 (s, 2H), 7.20-7.50 (m, 7H), 9.09 (s, 1H).

【0354】3) 化合物3 (100mg, 0.245mmol)を氷冷上冷却し4N HCl AcOEt溶液

(2ml)を加えた。攪拌しながら30分以上かけて室温に昇温し、反応液を濃縮した。Et₂O (10ml)を加え、生成物を濃縮した。残渣をCH₂Cl₂ (40ml)-NaHCO₃飽和水溶液 (20ml)に分配し、CH₂Cl₂層を乾燥、濃縮した。得られる残渣をEtOAc-Et₂Oで懸洗し、目的とする化合物5 (40mg, 53%)を得た。

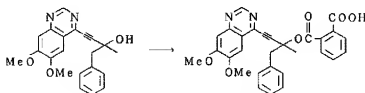
5: ¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 4.06 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 5.38 (d, J=2.4 Hz, 2H), 6.98 (t, J=2.4 Hz, 1H), 7.15-7.40 (m, 3H), 7.47 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.72 (d, J=7.9 Hz, 2H), 9.08 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3395, 2182, 1790, 1665, 1576, 1503, 1431, 1385, 1300, 1238, 1115, 974, 845, 758.

実施例109

【0355】

【化87】



【0356】ジソプロピルアミン (43mg, 0.43mmol)のTHF溶液 (2mM)に-78℃にて1.6M nBuLiヘキサン溶液 (0.268ml, 0.43mmol)を滴下した。これを実施例33で得たアルコール体 (100mg, 0.287mmol)のTHF (1ml)溶液に加え、室温とした後、無水フタル酸 (44mg, 0.3mmol)を加えた。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、Et₂Oを注ぎ生じた結晶を濃縮し、半エステル体 (16.7mg, 0.034mmol, 収率12%)を得た。以後、

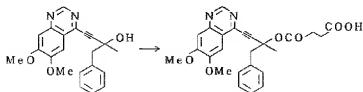
この半エステル合成法をエステル化A法と記す。

【0357】¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.95 (s, 3H), 3.47 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.62 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 7.36-7.41 (m, 5H), 7.49-7.60 (m, 4H), 7.93-8.0 (m, 1H), 8.66 (s, 1H).

実施例110

【0358】

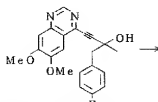
【化88】



【0359】実施例33で得たアルコール体 (100mg, 0.29mmol)と無水コハク酸 (45mg, 0.29mmol)をエステル化A法にて反応を行い、目的物 (19mg, 0.042mmol, 15%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.83 (s, 3H), 2.68-2.79 (m, 4H), 3.38-3.52 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.27-7.43 (m, 6H), 8.69

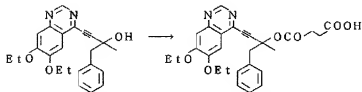
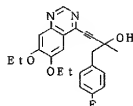
(s, 1H).
実施例 111



【0361】実施例 22 で得たアルコール体 (120 mg、0.33 mmol) と無水コハク酸 (33 mg、0.33 mmol) をエステル化 A 法にて反応を行い、目的物 (8 mg、0.017 mmol、5%) を得た。
¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 1.82 (s, 3H), 2.63–2.75 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 6.70–7.07 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 8.72 (s, 1H).

実施例 112

【0362】
【化 90】



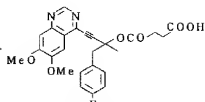
【0365】実施例 112 で得たアルコール体 (720 mg、1.83 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (5 ml) に、無水コハク酸 (400 mg、4 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (50 mg、0.41 mmol)、トリエチルアミン (1.5 ml、10.8 mmol) を加え室温で 18 時間撹拌した。反応液をクロロホルムと 1N 塩酸水溶液に分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製後、エーテル-ヘキサン (1:1) 溶媒にて、懸濁し (215 mg、0.434 mmol、収率 24%) で半エステル体を得た。

【0366】以後、この半エステル合成法をエステル化 B 法と記す。

単黄色結晶

m. p. 129–131℃

【0360】
【化 89】



【0363】プロパルジルアルコール体 (3z) と 4-フルオロフェニルアセトンの 3:1 混合物 (560 mg、2.4 mmol) とクロロキナゾリン (2j) (500 mg、1.98 mmol) を実施例 7 と同様の方法で反応を行い、目的化合物 (720 mg、92%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 1.52 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.57 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.07–3.22 (m, 2H), 4.06 (q, 2H, J=7.0 Hz), 4.27 (q, 2H, J=7.0 Hz), 7.01 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.7, 7.5 Hz, 2H), 9.06 (s, 1H).

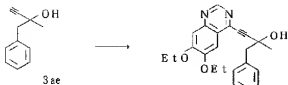
実施例 113

【0364】
【化 91】

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 1.55 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.57 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.79 (s, 3H), 2.64–2.84 (m, 4H), 3.30–3.50 (m, 2H), 4.13 (q, 2H, J=6.8 Hz), 4.25–4.50 (m, 2H), 6.99–7.06 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.25–7.36 (m, 3H), 8.68 (s, 1H).
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3423, 2984, 2937, 2363, 1741, 1371, 1315, 1236, 1157, 1062, 937, 827, 653, 569, 420.

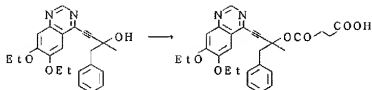
実施例 114

【0367】
【化 92】



【0368】プロパルジアルアルコール (3ae) (320 mg、2.0 mmol) と、クロロキノズリン (2j) (500 mg、1.98 mmol) を実施例 7 と同様の方法で反応を行い、目的化合物 (594 mg、1.56 mmol、80%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm :



【0370】実施例 114 で得たアルコール体 (300 mg、0.80 mmol) と無水コハク酸 (80 mg、0.80 mmol) をエステル化 B 法にて反応を行い目的物 (28 mg、0.059 mmol、7.4%) を得た。

白色結晶

m. p. 148~150°C

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm :

1.52-1.58 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.35-

1.50 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.56 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 3.12 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 4.03 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.27 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.39-7.44 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).

実施例 115

【0369】

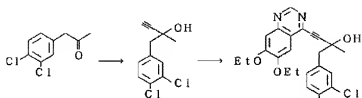
【化93】

3.50 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.26-7.40 (m, 6H), 8.70 (s, 1H).
IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3427, 2984, 2937, 2363, 1612, 1577, 1500, 1467, 1439, 1400, 1371, 1059, 939, 827, 706

実施例 116

【0371】

【化94】



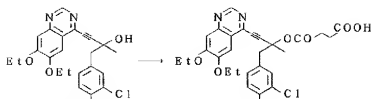
【0372】3, 4-ジクロロフェニルアセトン (1 g、6.0 mmol) の THF (10 ml) 溶液にエチルマグネシウムクロリド (0.5 M in THF 12 ml、6 mmol) を加えた。これに塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。出発物質 3, 4-ジクロロフェニルアセトンとプロパルジアルアルコールの混合物 (NMR 比、1:2) (1.21 g) が得られた (65%)。この混合物 (200 mg、0.64 mmol) とクロロキノズリン (2j) (176 mg、0.70 mmol) を実施例 7 と同様の反応を行い、カップリング生成物と DMF の 1:1 混合物 (164 mg、49%) を得た。

【0373】 ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.52 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.56 (t, $J=7.9$ Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 3.07 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 4.05 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H).

実施例 117

【0374】

【化95】



【0375】実施例116で得たアルキル体とDMFの混合物(164mg)をエステル化B法で反応を行い、目的物(122mg、65%)を得た。

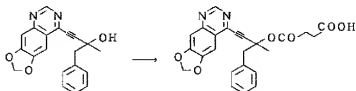
淡黄色結晶 m. p. 124~126℃

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.54 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.58 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.60-2.88 (m, 4H), 3.31 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.39 (d, J=13.8Hz, 1H), 4.14 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.28-4.38 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.24 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3427, 2984, 2937, 2364, 2235, 1741, 1612, 1575, 1500, 1469, 1371, 1236, 1153, 1032, 933, 825, 652, 567.

実施例118

【0376】



【0379】実施例118で得たカップリング生成物を含む油状物質(180mg)と無水コハク酸(163mg、1.63mmol)をエステル化B法にて反応を行い、目的物(65mg、0.14mmol、実施例117の2より26%)を得た。

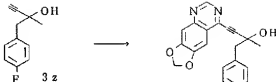
淡黄色結晶

m. p. 152~154℃

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.81 (s, 3H), 2.60-2.85 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 7.02 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.34 (t, J=8.6Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3425, 3055, 2932, 2364, 2237, 1901, 1736, 1616, 1545, 1510, 1467, 1367, 121

【化96】



【0377】クロロキノリン(2i)(10mg、0.55mmol)とプロパルジールアルコール(3z)(157mg、0.664mmol)を実施例7と同様の方法で反応を行いカップリング生成物を含む油状物質(180mg)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.75 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 7.04 (dd, J=8.5, 8.5Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.5, 5.5Hz, 2H), 9.04 (s, 1H).

実施例119

【0378】

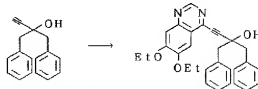
【化97】

9, 1f53, 1066, 1035, 906, 877, 841, 652, 611, 565.

実施例120

【0380】

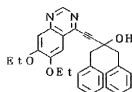
【化98】



【0381】合成例137で得たプロパルジールアルコール3w(280mg、1.19mmol)とクロロキノリン(2j)(250mg、0.99mmol)を、実施例7と同様の方法で反応を行い、カップリング生成物(530mg、含溶媒AcOEt)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm:

1. 43 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1. 55 (t, J=7.0 Hz, 3H), 3. 19 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3. 26 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3. 79 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4. 24 (q, J=7.0 Hz, 2H), 6. 90



【0383】実施例120で得た生成物(530mg)を、無水コハク酸(150mg、1.5mmol)とエステル化B法にて反応を行い、目的物(107mg、0.19mmol、実施例119の2jより19%)を得た。

白色結晶

m. p. 156. 5~158℃

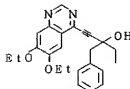
¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1. 51 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1. 54 (t, J=6.9 Hz, 3H), 2. 61-2. 73 (m, 4H), 3. 44 (s, 4H), 4. 11 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4. 18 (q, J=6.9 Hz, 2H), 7. 07 (s, 1H), 7. 21 (s, 1H), 7. 29-7. 41 (m, 10H), 8. 27 (m, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3429, 2982, 2935, 2498, 2233, 1919, 1739, 1612, 1575, 1500, 1471, 1439, 1371, 1317, 1238, 1163, 1039, 933, 877, 827, 746, 700, 565.

実施例122

【0384】

【化100】



【0387】実施例122で得たカップリング生成物(588mg、1.5mmol)と、無水コハク酸(225mg、2.25mmol)とエステル化B法にて反応を行い、目的物(347mg、0.707mmol、47%)を得た。

白色結晶

m. p. 158~159℃

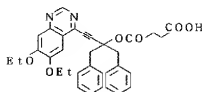
¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1. 22 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1. 55 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1. 60 (t, J=

(s, 1H), 7. 22-7. 34 (m, 7H), 7. 41-7. 46 (m, 4H), 9. 04 (s, 1H).

実施例121

【0382】

【化99】



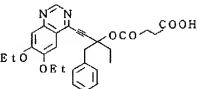
【0385】合成例38で得たプロパルジリアルコール3x(315mg、1.8mmol)とクロロキナゾリン(2j)(380mg、1.5mmol)を、実施例7と同様の方法で反応を行い、カップリング生成物(588mg、1.5mmol、定量的)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1. 27 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1. 50 (t, J=7.0 Hz, 3H), 3. 07 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3. 23 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4. 04 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4. 27 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7. 19 (s, 1H), 7. 25-7. 36 (m, 4H), 7. 40-7. 44 (m, 2H), 9. 06 (s, 1H).

実施例123

【0386】

【化101】



6. 9 Hz, 3H), 2. 04 (dq, J=7.3, 9.3 Hz, 2H), 2. 58-2. 75 (m, 4H), 3. 42 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3. 57 (d, J=13.7 Hz, 1H), 4. 05-4. 13 (m, 2H), 4. 28-4. 46 (m, 2H), 7. 16 (s, 1H), 7. 27-7. 30 (m, 5H), 7. 48 (s, 1H), 8. 66 (s, 1H).
IR (KBr) ν cm⁻¹: 3429, 2982, 2937, 2363, 1739, 1612, 1577, 1500, 1467, 1439, 1373, 1317, 123

8, 1170, 1035, 978, 939, 702, 652, 567.

実施例124

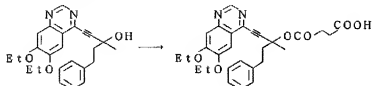
【0388】

【化102】



【0389】プロパルジルアルコール (3Y) (1.7 g, 9.8mmol) とクロロキナゾリン (2j)

(2.5g, 9.8mmol) を、実施例7と同様に反



【0391】実施例124で得た生成物 (950mg、2.43mmol) を無水コハク酸 (500mg、5mmol) とエステル化B法にて反応を行い、目的物 (642mg、1.31mmol、54%) を得た。

白色結晶

mp. 123~125℃

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm:

1.42 (t, 3H, J=6.9Hz), 1.44 (t, 3H, J=6.9Hz), 1.86 (s, 3H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.49-2.68 (m, 5H), 2.80-2.95 (m, 2H), 3.28-3.46 (m, 1H), 4.25 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.28 (q, J=

6.9Hz, 2H), 7.13-7.35 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.43-1.50 (m, 3H), 1.53-1.60 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 2.21 (d, J=10.1, 6.9Hz, 2H), 2.99-3.09 (m, 2H), 4.10-4.21 (m, 2H), 4.23-4.32 (m, 2H), 7.15-7.33 (m, 6H), 7.39-7.41 (m, 1H), 9.08 (bs, 1H).

実施例125

【0390】

【化103】

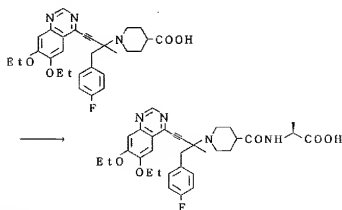
6.9Hz, 2H), 7.13-7.35 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 9.03 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3416, 2984, 2937, 2507, 2366, 2233, 1896, 1741, 1612, 1575, 1500, 1467, 1371, 1317, 1236, 1153, 1087, 1032, 933, 827, 748, 700, 567, 543, 412.

実施例126

【0392】

【化104】



【0393】カルボン酸 (実施例79で製造) (350mg、0.69mmol)、L-アラニンメチルエステル塩酸塩 (96mg、0.69mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (133mg、0.69mmol)、1-ヒドロ

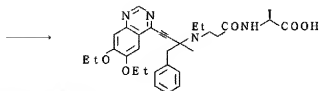
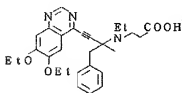
キシベンゾトリアゾール (93mg、0.69mmol)、トリエチルアミン (96μl、0.69mmol) を、ジクロロメタン (2ml) に溶解させ、12時間室温で撹拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水

で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アミド(310mg)を得た。これ(250mg)を実施例8と同様に反応を行い、目的物(159mg、0.28mmol、50%)を収率を得た。

【0394】黄色結晶

m. p. 162~172℃

¹H NMR (d₆-DMSO, 250MHz) δ ppm: 1.20 (d, J=7Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.41 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.42 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.50-1.90 (m, 4H), 2.10-2.42 (m, 3H), 3.40-3.58 (m, 1H), 3.99-



【0396】カルボン酸(実施例60で製造)(400mg、0.84mmol)、L-アラニンメチルエステル塩酸塩(117mg、0.84mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(161mg、0.84mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(114mg、0.84mmol)、トリエチルアミン(118μl、0.84mmol)を、ジクロロメタン(2ml)に溶解させ、16時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、アミド体(440mg)を得た。これ(430mg)を実施例8と同様に反応を行い、目的物(106mg、0.19mmol、24%)を得た。

【0397】単黄色結晶

m. p. 129~142℃

¹H NMR (d₆-DMSO, 250MHz) δ ppm: 1.13 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.19 (t, J=5.8Hz, 3H), 1.35-1.45 (m, 9H), 2.33-2.51 (m, 2H), 2.80-3.0 (m, 3H), 3.02-3.20 (m, 2H), 3.22-3.38 (m, 1H), 3.98-4.17 (m, 3H), 4.25 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.19-7.30 (m, 4H), 7.3

4.18 (m, 3H), 4.25 (q, J=6.9Hz, 2H), 7.10 (dd, J=8.9, 8.9Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.62-7.66 (m, 1H), 9.00 (s, 1H).

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3406, 2984, 2935, 2812, 2363, 2214, 1612, 1498, 1458, 1396, 1365, 1305, 1230, 1157, 1109, 1043, 958, 933, 854, 825, 653, 569, 424.

実施例127

【0395】

【化105】

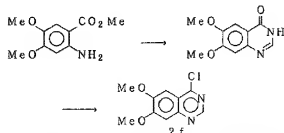
3 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H). IR (KBr) ν cm⁻¹: 3406, 2982, 2935, 2361, 2341, 2214, 1612, 1498, 1458, 1437, 1396, 1365, 1307, 1230, 1109, 1043, 933, 854, 763, 702, 669, 569, 420.

合成例19 4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン(2f)の製造

1)

【0398】

【化106】



【0399】4, 5-ジメトキシアントラニル酸メチルエステル(51.85g、264mmol)にホルムアミド(264ml)を加え、170℃で10時間反応させた。冷却後水を加え、生成する沈殿物を濾過し、残渣を水で洗浄し、6, 7-ジメトキシキノリン-4-オン(34.52g、63%)を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 3.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 12.04 (br s, 1H).

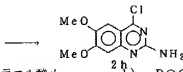
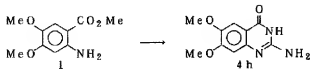
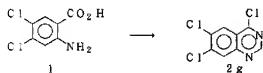
【0400】2) 6, 7-ジメトキシキノザリン-4-オン (34.5g, 167mmol) にトルエン (340ml) および POCl_3 (56.44g, 368mmol) を加え3時間還流させた。減圧下、溶媒を留去し氷水を加えた後、 K_2CO_3 を水層がアルカリ性になるまで加えクロホルム (500ml \times 2) で抽出した。抽出液を濃縮し、残渣をエーテルで懸濁し標題化合物 (31.09g, 83%) を得た。

2f: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 4.07 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.87 (s, 1H).

合成例20 4, 6, 7-トリクロロキノザリン (2g) の製造

【0401】

【化107】



【0404】1) 4, 5-ジメトキシアントラニル酸メチル (1) (2.11g, 10.0mmol) のメタノール溶液 (20ml) を還流下攪拌しながら H_2NCCN (0.40g, 9.5mmol) と濃塩酸 (0.1ml) を2時間ごとに加え、計10回加えた。濃塩酸 (1.0ml) を加え、約30分間攪拌した後、氷冷した。生成物を濾別し、冷水 (10ml)、メタノール (10ml)、 Et_2O (10ml) で洗浄、減圧下乾燥し、2-アミノ-6, 7-ジメトキシキノザリン-4-オン (4h) (1.92g, 86%) を得た。

【0405】4h: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ ppm: 3.84 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.99 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 8.38 (br s, 2H), 12.70 (br s, 1H).

2) 上記で得た化合物 4h (1.916g, 8.62mmol)

【0402】文献記載の方法 (Synth. Commun. 1992, 22, 3067-3074) と同様な方法で4, 5-ジクロロアントラニル酸 (1) を製造した (収率85%)。1 (2g, 11.7mmol) とホルムアミド (5ml) を200℃で12時間加熱還流した。反応液を水で希釈し生じた結晶を濾取し、減圧下乾燥し、結晶 (3.7g) を得た。これをトルエン (20ml) 混液としオキシ塩化リン (2.2ml, 23.6mmol) を加え、4時間加熱還流した。減圧下、反応液を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロホルムで抽出した。不溶物をセライトを用いて濾去した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、4, 6, 7-トリクロロキノザリン (2g) (683mg, 25%) を得た。

2g: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ ppm: 8.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

合成例21 2-アミノ-4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノザリン (2h) の製造

【0403】

【化108】

2h: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.06 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H).

合成例22 2-アミノ-4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノザリンの製造

1) 4, 5-ジメトキシアントラニル酸メチル (1) (2.11g, 10.0mmol) のメタノール溶液 (20ml) を還流下攪拌しながら H_2NCCN (0.40g, 9.5mmol) と濃塩酸 (0.1ml) を2時間ごとに加え、計10回加えた。濃塩酸 (1.0ml) を加え、約30分間攪拌した後、氷冷した。生成物を濾別し、冷水 (10ml)、メタノール (10ml)、 Et_2O (10ml) で洗浄、減圧下乾燥し、2-アミノ-6, 7-ジメトキシキノザリン-4-オン (4h) (1.92g, 86%) を得た。

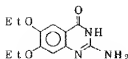
2h: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.06 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H).

合成例22 2-アミノ-4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノザリンの製造

1)

【0406】

【化109】



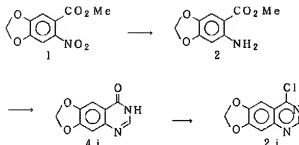
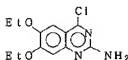
【0407】合成例22と同様な操作で反応を行ない、生成物を濾別し、これを7%アンモニア水に懸濁させ、しばらく攪拌後、濾取、乾燥し、2-アミノ-6,7-ジエトキシキナゾリンを得た(収率88%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz) δ ppm: 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H), 4.02 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.09 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.16 (br s, 2H), 6.66 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 11.80 (br s, 1H).

(2)

【0408】

【化110】



【0412】Methyl 4,5-methylenedioxy-2-Nitrobenzoate (1) (4.5g, 20.0mmol)のMeOH (20ml) -EtOAc (40ml) 溶液に10%パラジウムカーボン(170mg)を加え水素雰囲気下一晩攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を濃縮して2 (2.99g、定量的)を得た。

2: ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 3.82 (s, 3H), 5.73 (br s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.25 (s, 1H).

【0413】2を合成例19と同様な操作を行ない、6,7-メチレンジエトキシキナゾリン-4-オン (4i) (67%) および4-クロロ-6,7-メチレンジエトキシキナゾリン (2i) (16%)を得た。

4i: ^1H NMR (DMSO- d_6 , 250MHz) δ ppm: 6.20 (s, 2H), 7.12 (s, 1

【0409】2-アミノ-6,7-ジエトキシキナゾリン (5.55g, 22.25mmol)、N,N'-ジメチルアニリン (7ml)、POCl₃ (7.3ml、78.3mmol)をトルエン (100ml)に溶解し、2時間還流させた。反応液を濃縮後、残渣に氷水、NaHCO₃水溶液を加えEtOAcで抽出 (200ml \times 4) し、抽出液を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄 (300ml)した。抽出液を乾燥、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とする4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン (370mg、6.2%)を得た。

【0410】 ^1H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 3.99 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 5.10 (br s, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75MHz) δ ppm: 56.1, 56.3, 103.6, 104.6, 113.4, 147.9, 151.0, 157.2, 158.3, 160.2

合成例23 4-クロロ-6,7-メチレンジエトキシキナゾリン (2i)の製造

【0411】

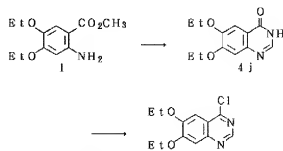
【化111】

H), 7.41 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 12.20 (br s, 1H).

合成例24 4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン3の合成

【0414】

【化112】



【0415】目的物4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン (2j)は上に示す様に出発物質アントラニル

酸メチルエステル体1から2段階の反応で合成した。

1) 6, 7-ジエトキシキナゾリン-4-オン (4 j) の合成

アントラニル酸メチルエステル体1 (138 g, 0.59 mol) にホルムアミド (763 ml) を加え還流した。3.5時間後氷水 (1.1リットル) を加えて氷浴中で1時間攪拌した後、濾過して得られる残渣を氷水 (1リットル) で洗浄した後、トルエン (350 ml × 2) を加え残渣に含まれる水を共沸留去した。減圧乾燥後6, 7-ジエトキシキナゾリン-4-オン (118 g, 87%) を得た。

【0416】6, 7-ジエトキシキナゾリン-4-オン (4 j) :

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm : 1.38 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.39 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 4.13 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 12.03 (s, 1H) .

【0417】2) 目的物4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (2 j) の合成

6, 7-ジエトキシキナゾリン-4-オン (4 j) (206.47 g, 0.881 mol) をトルエン (1.4リットル) に懸濁させ、オキシ塩化リン (167 ml) を室温で滴下してトルエン (0.1リットル) を加え

た後、還流した。2時間後、過剰のオキシ塩化リンとトルエンを減圧留去し、残渣に氷水 (1リットル) を氷浴中でゆっくり加えた後、クロホルム (2リットル) で抽出した。この抽出液を10% Na_2CO_3 水溶液 (1リットル × 2)、飽和食塩水 (1リットル × 2) で洗浄、乾燥 (MgSO_4)、濃縮し粗結晶 (247 g) を得た。

【0418】得られた粗結晶のクロロホルム溶液 (600 ml) に活性炭 (5 g) を加え30分間室温で攪拌した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒: Hex-E₂O系) により精製して目的物4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (2 j) (168.49 g, 76%) を得た。

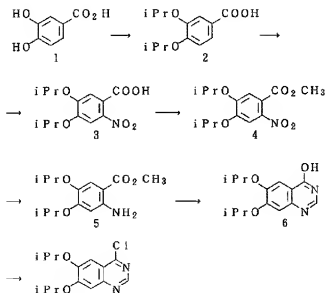
4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (2 j) :

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm : 1.57 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.58 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 4.28 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.84 (s, 1H) .

合成例25 4-クロロ-6, 7-ジイソプロボキシキナゾリン (2 k) の合成

【0419】

【化113】



【0420】上に示す様に出発物質3, 4-ジヒドロキシ安息香酸 (1) から6工程で目的物を合成した。以下に各々の工程の合成例を示す。

1) 3, 4-ジイソプロボキシ安息香酸 (2) の合成
3, 4-ジヒドロキシ安息香酸1 (10.9 g, 71 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (48 ml) に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (142 ml, 282 mmol)

1) を加えた中に0℃で下でヨウ化イソプロピル (30 g, 177 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (48 ml) を20分間で滴下した後、還流した。

【0421】4日後、反応溶媒中のテトラヒドロフランを減圧留去した後、ノルマルヘキサン (300 ml) で洗浄した。得られる水層に濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチル (600 ml) で抽出、飽和食塩水で洗

浄、乾燥 (MgSO₄)、濃縮の後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒、クロロホルム-メタノール系) で精製し目的物2 (2.9g、17%)を得た。

3, 4-ジイソプロボキシ安息香酸2

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.36 (d, J=6.1Hz, 12H), 4.51 (dq, J=6.1, 6.1Hz, 1H), 4.62 (dq, J=6.1, 6.1Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.5, 1H), 7.65 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H)。

【0422】2) 4, 5-ジイソプロボキシ-2-ニトロ安息香酸 (3) の合成

3, 4-ジイソプロボキシ安息香酸 (2) (2.4g、10.0mmol) のジクロロメタン (50ml) 溶液中に-55~65℃の温度内で、発煙硝酸 (1ml) のジクロロメタン (20ml) 溶液に無水硫酸第二スズ (1.4ml) のジクロロメタン溶液 (20ml) を15分間で同時に滴下した。30分後、氷水 (100ml) をゆっくり加え、ジクロロメタン (300ml) で抽出し飽和食塩水 (100ml) で洗浄、乾燥 (MgSO₄)、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒、クロロホルム-メタノール系) で精製し目的物3 (2.42g、80%)を得た。

4, 5-ジイソプロボキシ-2-ニトロ安息香酸3

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.28-1.33 (m, 12H), 4.68-4.76 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.57 (s, 1H)。

【0423】3) 4, 5-ジイソプロボキシ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル (4) の合成

4, 5-ジイソプロボキシ-2-ニトロ安息香酸 (2, 4g、8.4mmol) にメタノール (10ml) とジエチルエーテル (40ml) を加え、室温下でジメチルアミノピリジン (51.3mg、5.0mmol) とジシロヘキシルカルボジミド (1.91g、9.2mmol) を加え攪拌した。5時間後、セライト濾過をして、ジエチルエーテルで洗い込んだ後、母液を10%Na₂CO₃水溶液 (40ml)、飽和食塩水 (20ml) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒、クロロホルム-メタノール系) で精製し目的物4 (1.74g、69%)を得た。

【0424】4, 5-ジイソプロボキシ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル (4)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.36-1.44 (m, 12H), 3.90 (s, 3H), 4.59 (dt, J=6.1Hz, 1H), 4.63 (dt, J=6.1Hz, 1H), 7.08 (s,

1H), 7.46 (s, 1H)。

【0425】4) 3, 4-ジイソプロボキシアントラニル酸メチルエステル (5) の合成

4, 5-ジイソプロボキシ-2-ニトロ安息香酸メチルエステル (4) (1.32g、4.4mmol) のメタノール溶液 (40ml) を窒素置換した後、パラジウム炭素 (60mg) を加え、水素に置換して室温で激しく攪拌した。7時間後、セライト濾過をおこない、メタノールで洗い込んだ後、濾液を濃縮し目的物5 (1.18g、99%)を得た。

【0426】3, 4-ジイソプロボキシアントラニル酸メチルエステル (5)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm:

1.28 (d, J=6.2Hz, 6H), 1.36

(d, J=6.2Hz, 6H), 3.83 (s, 3

H), 6.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H)。

5) 6, 7-ジイソプロボキシキナゾリン-4-オン (6) の合成

4, 5-ジイソプロボキシアントラニル酸メチルエステル (5) (1.4g、5.2mmol) にホルムアミド (10ml) を加えて還流した。2時間後、氷水 (30ml) を加え、濾過して得られる残渣を氷水で洗い乾燥し目的物6 (876mg、64%)を得た。

【0427】6, 7-ジイソプロボキシキナゾリン-4-オン (6)

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.30 (d, J=6.3Hz, 6H), 1.33 (d, J=6.3Hz, 6H), 4.59 (dt, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 4.76 (dt, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 12.02 (s, 1H)。

6) 4-クロロ-6, 7-ジイソプロボキシキナゾリン (2k) の合成

6, 7-ジイソプロボキシキナゾリン-4-オン6 (876mg、3.34mmol) のトルエン (30ml) 液中にオキシ塩化リン (7ml) を室温下で加えた後、還流した。2時間後、濃縮後、10%Na₂CO₃水溶液を加えクロロホルムで抽出し飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄)、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶媒、ノルマルヘキサン-酢酸エチル) で精製し目的物2k (577mg、61%)を得た。

【0428】4-クロロ-6, 7-ジイソプロボキシキナゾリン (2k)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm:

1.46 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.48

(d, J=6.1Hz, 6H), 4.72 (dt, J=

6.1, 6.1Hz, 1H), 4.76 (dt, J=

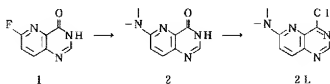
6.1, 6.1Hz, 1H), 7.31 (s, 1H),

7. 44 (s, 1H), 8. 83 (s, 1H).

【0429】合成例26 4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド [3, 2-d] ビリミジン2Lの合成

【0430】

【化114】



【0431】目的物4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド [3, 2-d] ビリミジン (3) は上に示す様に発物質6-フルオロピリド [3, 2-d] ビリミジン-4-オン (1) から2段階で合成した。

(1) 6-ジメチルアミノピリド [3, 2-d] ビリミジン (2) の合成

W. A. Dennyらの方法に従い (J. Med. Chem. 1996, 39, 1823-1835) 製造した6-フルオロピリド [3, 2-d] ビリミジン-4-オン (1) (540mg, 3. 27mmol) に50%ジメチルアミノ水溶液 (7ml), エタノール (50ml) を加えて封管して100℃で攪拌した。

【0432】4時間後室温に戻し一晩放置した後、濃縮して2 (527mg) を得た。

6-ジメチルアミノピリド [3, 2-d] ビリミジン-4-オン (2)

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 3. 13 (s, 6H), 7. 19 (d, J=9. 3 Hz, 1H), 7. 77 (d, J=9. 3 Hz, 1H), 7. 84 (s, 1H).

【0433】(2) 4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド [3, 2-d] ビリミジン (2L) の合成

6-ジメチルアミノピリド [3, 2-d] ビリミジン-4-オン (2) (360mg, 2. 04mmol) にオキシ塩化リン (15ml) を加えて還流した。30分後過剰のオキシ塩化リンを減圧留去し、氷浴中でゆっくり氷水 (100ml) を加えた。EtOAc (200ml) で抽出して、洗浄 (飽和食塩水) 乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮して目的物2L (203mg, 51%) を得た。

4-クロロ-6-ジメチルアミノピリド [3, 2-d] ビリミジン (2L)

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 3. 25 (s, 6H), 7. 62 (d, J=9. 3 Hz, 1H), 8. 07 (d, J=9. 3 Hz, 1H), 8. 74 (s, 1H).

合成例27 4-クロロピリド [2, 3-d] ビリミジン (2m) の合成

【0434】

【化115】



【0435】R. K. Robins, G. H. Hitchensらの方法に従い (J. Am. Chem. Soc., 77, 2256 (1995)) 目的物2mを合成した。

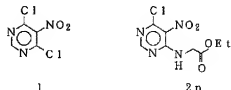
4-クロロピリド [2, 3-d] ビリミジン (2m)

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 7. 92 (dd, J=8. 3, 4. 3 Hz, 1H), 8. 75 (dd, J=8. 3, 1. 7 Hz, 1H), 9. 30 (s, 1H), 9. 38 (dd, J=4. 3, 1. 7 Hz, 1H).

合成例28 エチル 4-クロロ-5-アミノ-6-ビリミジリアミノアセテート (2n) の合成

【0436】

【化116】



【0437】W. R. Boonらの方法に従い (J. Chem. Soc. 96 (1951)) 目的物エチル 4-クロロ-5-アミノ-6-ビリミジリアミノアセテート (2n) を合成した。

エチル 4-クロロ-5-アミノ-6-ビリミジリアミノアセテート (2n)

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1. 19 (t, J=7. 1 Hz, 3H), 4. 13 (q, J=7. 1 Hz, 2H), 4. 19 (d, J=5. 7 Hz, 2H), 8. 49 (s, 1H), 8. 82 (t, J=7. 1 Hz, 1H).

合成例29 アセチレン体3nの合成

【0438】

【化117】

(Na_2SO_4)、濃縮すると目的物3rのDMF溶液(79wt%)が得られた(210mg、換算収率22%)。

【0447】3r: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.41 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.93 (d, $J=12.7\text{ Hz}$, 1H), 2.92–3.18 (m, 2H), 3.27 (d, $J=12.7\text{ Hz}$, 1H), 3.81 (m, 2H), 4.14 (2d, $J=17.5\text{ Hz}$, 2H), 7.27–7.40 (m, 5H).

合成例33 アセチレン3sの製造

【0448】

【化121】

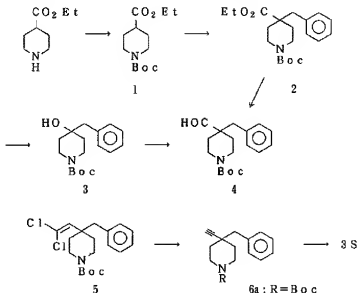


3s

【0449】下記スキームに従い製造した。

【0450】

【化122】



【0451】1) Ethyl 4-piperidinecarboxylate (4.45g, 28.3mmol) および Et_3N (4.7ml, 34.0mmol) の THF 溶液 (50ml) を氷浴上撹拌し、($t\text{-BuOCO}$) $_2\text{O}$ (6.80g, 31.1mmol) および DMAP (73mg) を加え、室温で一晩放置した。反応液を濃縮し、水 (50ml) および EtOAc (100ml) を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1N塩酸水溶液、続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮し目的物1を薄茶色油状物として得た (7.22g、99%)。

【0452】1: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.26 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.52–1.70 (m, 2H), 1.80–1.95 (m, 2H), 2.43 (t, $J=3.9, 11.0\text{ Hz}$, 1H), 2.84 (m, 2H), 4.01 (br d, $J=12.8\text{ Hz}$, 2H), 4.14 (q, $J=7.0\text{ Hz}$, 2H).

2) 上記1の THF 溶液 (40ml) を -65°C に冷却

し、1Mの Lithium bis(trimethylsilyl) amide THF 溶液 (14.7ml, 14.7mmol) を滴下した。40分後、ベンジルブromid (1.67ml, 14.1mmol) を滴下し、 -65°C で30分撹拌後、ゆっくりと室温まで昇温した。反応液を 0°C に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液を加え反応を停止させ、濃縮した。残渣を水 (40ml) $\rightarrow \text{EtOAc}$ (40ml) に分配し、水層を EtOAc (30ml) で抽出した。有機層を乾燥 (Na_2SO_4)、濃縮後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: $\text{EtOAc}=9:1$) で精製し2を得た (4.23g、91%)。

【0453】2: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.18 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.32–1.65 (m, 4H), 2.09 (br d, $J=12.7\text{ Hz}$, 2H), 2.70–2.90 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 3.80–4.00 (m, 2H), 4.10 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 7.00–7.10 (m, 2H), 7.18–7.30 (m, 3H).

3) 2のトルエン溶液(20ml)を-65℃に冷却し、1.1MのDIBALトルエン溶液(8.0ml、8.77mmol)を滴下した。5分後希塩酸を加え、室温でしばらく攪拌した。有機層を乾燥(Na₂SO₄)濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するとアルデヒド4(381mg、17%)およびアルコール3(306mg、14%)が生成物として得られた。

【0454】4: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.44 (s, 9H), 1.40-1.66 (m, 4H), 1.93 (br d, J=13.7Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.85 (br t, J=12.7Hz, 2H), 3.87 (br d, J=13.2Hz, 2H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.18-7.35 (m, 3H), 9.57 (s, 1H)。

3: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.46 (s, 9H), 1.40-1.50 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 3.33-3.58 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 7.12-7.32 (m, 5H)。

【0455】4) アルコール3(306mg、1.4mmol)、NaBr(430mg、4.2mmol)および4-Hydroxy-2,2',6,6'-tetramethylpiperidine-N-oxide(25mg)のジクロロメタン(6ml)-飽和NaHCO₃水溶液(10ml)の混合溶液を氷浴上攪拌し、これに5%NaOCl水溶液(2ml)を滴下した。10分後EtOH(0.5ml)を加えた後、有機層を分離し、水層をジクロロメタン(10ml)で抽出した。抽出液をMgSO₄上で乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製し、アルデヒド2を得た(287mg、68%)。

【0456】5) (EtO)₂P(O)CCl₃(J. Am. Chem. Soc., 1947, 69, 1002)(766mg、3.0mmol)のTHF(4ml)-Et₂O(6ml)溶液を-100℃に冷却し、1.61Mのn-BuLiヘキサン溶液(1.8ml、2.9mmol)を滴下した。これにアルデヒド2(378mg、1.25mmol)のTHF(2.5ml)-Et₂O(2.5ml)溶液を滴下し、反応混合物を5時間かけて室温まで昇温した後、15分間還流させた。反応混合物を-30℃に冷却し、NH₄Cl水溶液を加え、EtOAc(20ml×2)で抽出した。抽出液を乾燥(Na₂SO₄)濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジクロロ体5を得た(414mg、48%)。

5: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.45 (s, 9H), 1.22-1.52 (m, 2H), 1.98 (br d, J=12.4Hz, 2

H), 1.75-1.93 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 3.82-4.00 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 3H)。

【0457】6) 氷冷下、5(394mg、1.1mmol)のTHF溶液(10ml)に1.6Mのn-BuLiヘキサン溶液(1.52ml、2.43mmol)を滴下し、ゆつくりと室温まで昇温した。反応混合液にNH₄Cl水溶液を加え反応を停止し、生成物をヘキサン-EtOAc混合液で抽出した。抽出液を乾燥(Na₂SO₄)濃縮し、6aを得た。6aをEtOAc(0.5ml)に溶解し、氷冷下4N HCl/EtOAc溶液(2ml)を加え、10分間攪拌した。室温でさらに1時間攪拌後、Et₂O(4ml)を加え生成する沈殿物を濾取し、6b・HClを白色粉末結晶として得た(210mg、81%)。

6b・HCl: ¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm: 1.70-1.95 (m, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.86 (s, 1H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.22-3.35 (m, 2H), 7.27 (m, 5H), 9.12 (br s, 1H), 9.30 (br s, 1H)。

【0458】7) 6b・HCl(203mg、0.86mmol)、K₂CO₃(178mg、1.29mmol)、BrCH₂CO₂Et(114μl、1.03mmol)のトルエン混合溶液(5ml)を室温で2時間攪拌した。K₂CO₃(178mg)を加え、一晩室温に放置した後、不溶物を濾別した。濾液を濃縮し、残渣にNaHCO₃飽和水溶液(10ml)およびEtOAc(10ml)を加えた。有機層を乾燥(Na₂SO₄)濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、アセチレン3sを油状物質として得た(130mg、53%)。

3s: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.26 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.58-1.78 (m, 4H), 2.24 (s, 1H), 2.51 (2dt, J=3.5, 11.3Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.1Hz, 2H), 7.16-7.32 (m, 5H)。

合成例34 アセチレン化合物3tの製造

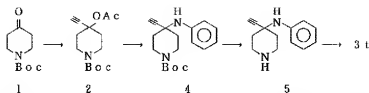
【0459】

【化123】



【0460】下記スキームに従い製造した。

【0461】



【0462】1) 出発物質としてN-(*t*-Butoxycarbonyl)-4-piperidone (1)を用い合成例7、8と同様な操作で2 (定量的)および4を粗精製物として得た。

2: ^1H NMR (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.46 (s, 9H), 1.93 (2ddd, J=3.9, 9.4, 13.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.15–2.25 (m, 2H), 2.67 (s, 1H), 3.34 (2ddd, J=3.6, 9.7, 13.5 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H).

【0463】2) 粗精製である4 (1.08 g)のEt₂O溶液 (1 ml)を水浴上撹拌し、4N HCl/EtOAc溶液 (4 ml)を滴下した。室温でしばらく撹拌した後、生成物5を濾取した。この粗精製物 (890 mg)、BrCH₂CO₂Et (0.61 ml, 5.5 mmol)およびK₂CO₃ (2.2 g, 15.9 mmol)をトルエン (10 ml)に懸濁させ、70–80℃で4時間撹拌した。反応混合物を放冷後、水 (40 ml)、EtOAc (40 ml)を加え、有機層を分離した。水層をEtOAc (15 ml)で抽出し、抽出液を乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc=4:

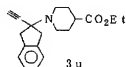
1→1:1)で精製し、目的物であるアセチレン3tを得た (460 mg, 1からの収率37%)。

【0464】3t: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.93 (2ddd, J=3.7, 10.6, 13.5 Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.66 (2ddd, J=2.6, 10.5 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.25 (s, 2H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.18 (m, 2H).

合成例35 アセチレン3u

【0465】

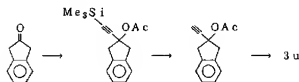
【化125】



【0466】下記スキームに従い製造した。

【0467】

【化126】



【0468】1) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (10.12 g, 27.2 mmol)を减压下140℃で4時間撹拌しながら乾燥した。これに室温でTHF (70 ml)を加え、1時間撹拌した。一方、トリメチルシリルアセチレン (3.84 ml, 27.2 mmol)のTHF溶液 (20 ml)をドライアイス-EtOH浴で冷却し、1.6Mの*n*-BuLiヘキサン溶液 (16.9 ml, 27.0 mmol)を滴下し、ゆっくりと室温まで昇温した。この溶液を上記の方法で調製し、-65℃に冷却した CeCl_3 THF懸濁液に滴下し、30分間撹拌した。この懸濁液にインダノン (3.30 g, 25.0 mmol)のTHF溶液 (9 ml)を滴下し、1時間撹拌後、無水酢酸 (3.1 ml, 32.4 mmol)を加えた。反応液をゆっくりと室温まで昇温し、一晚放置した。

後、NH₄Cl水溶液を加え濃縮した。生成物をEtOAcで抽出し、抽出液を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を短いシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc=4/1)に付し、2を含む油状物質を得た。これをTHF (20 ml)に溶解し、1M *n*-Bu₄NF THF溶液 (1 ml, 1.0 mmol)を加え、室温で1時間撹拌した。反応溶液に飽和NH₄Cl水溶液を加え、生成物をEtOAc (50 ml)で抽出した。抽出液を乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc=15:1→9:1)で精製し、4を結晶性固体として得た (1.71 g, 34%)。

【0469】4: ^1H NMR (CDCl_3 , 300M

H_z) δ ppm: 2.02 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 3.56 (2d, J=17.5 Hz, 2H), 3.58 (2d, J=17.5 Hz, 2H), 7.21 (s, 4H).

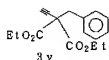
2) 出発物質として4とEthyl 4-piperidinedicarboxylateを用い合成例8と同様な操作を行ない目的物3uを白色粉末結晶として得た (収率20%)。

3u: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.72-1.90 (m, 3H), 1.94-2.02 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 2.28-2.48 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.15 (d, J=14.7 Hz, 2H), 3.27 (d, J=14.7 Hz, 2H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.10-7.25 (m, 4H).

合成例36 アセチレン3v

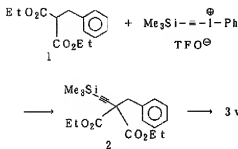
【0470】

【化127】



【0471】 下記スキームに従い製造した。

【化128】



1) Diethyl Benzylmalonate (1.00g, 4.0mmol) のTHF溶液 (40ml) にt-BuOK (494mg, 4.4mmol) を加え室温で30分間攪拌後、氷-メタノール浴で冷却した。[(Trimethylsilyl) ethynyl] (phenyl) iodonium Triflate (J. Org. Chem. 1991, 56, 3912 の方法に従い製造) (1.80g, 4.0mmol) のTHF溶液 (20ml) を加え室温で3時間攪拌した。水-CH₂Cl₂ で分配し、有機層を乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、Diethyl benzyl [(trimethylsilyl) ethynyl] malonate (2) を得た。

【0472】 2: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 0.16 (s, 9H), 1.23

(t, J=7.1 Hz, 6H), 3.38 (s, 2H), 4.21 (q, J=7.1 Hz, 4H), 7.12-7.36 (m, 5H).

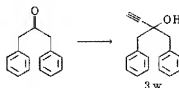
2) 上記2を含水THF (10ml) に溶解し、1Mのn-Bu₄NF THF溶液 (0.1ml, 0.1mmol) を加え室温で1時間攪拌した。EtOAc (30ml) と飽和NH₄Cl水溶液 (30ml) を加え、有機層を分離、乾燥 (Na₂SO₄)、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とする3vを得た (390mg, 1より収率32%)。

3v: ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 1.25 (t, J=7.1 Hz, 6H), 2.52 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 4.23 (q, J=7.1 Hz, 4H), 7.16-7.34 (m, 5H).

合成例37

【0473】

【化129】



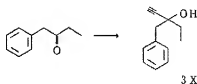
【0474】 ジベンジルケトン (2.1g, 10mmol) に0.5MエチルマグネシウムクロリドTHF溶液 (24ml, 12mmol) を加え、攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、目的物3w (2.28g, 9.7mmol, 97%) を得た。

3w: ¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.49 (s, 1H), 3.02 (s, 4H), 7.27-7.38 (m, 10H).

合成例38

【0475】

【化130】



【0476】 1-フェニル-2-ブタノン (2.96g, 20mmol) のTHF (3ml) 溶液を0.5MエチルマグネシウムクロリドTHF溶液 (60ml, 30mmol) に滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

【0477】 目的物 3x (3.18 g, 18.3 mmol, 91%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.11 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.74 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.88 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.25–7.50 (m, 5H).

合成例 39

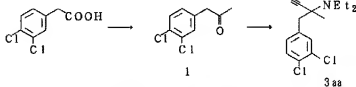
【0478】

【化131】



【0479】 ベンジルアセトン (7.4 g, 50 mmol) の THF (20 ml) 溶液を 0.5 M エチルマグネシウムクロライド THF 溶液 (110 ml, 55 mmol) に滴下した。反応液に 1N HCl を注ぎ、有機層を酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、プロパルジールアルコール 3Y (8.8 g, 0.05 mol 定量的) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.55 (s, 3H), 1.94–2.03 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.83–2.90 (m, 2H), 7.16–7.32 (m, 5H).

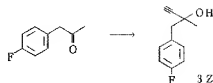


【0483】 1) 3, 4-ジクロロフェニル酢酸 (20.0 g, 97.5 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (100 ml) 溶液にチオニルクロリド (11.8 g, 99.2 mmol) と DMF 一滴を加え、3 時間加熱還流したのち減圧下濃縮し油状物質 23.3 g を得た。金属マグネシウム (2.56 g, 107 mmol)、エタノール (2 ml) THF (30 ml) 混液に四塩化炭素 (0.2 ml) を加えた後、マロン酸ジエチルエステル (16.8 g, 105 mmol) のエタノール (10 ml) THF (8 ml) 溶液を加えた。次いで先に得た油状物質 (23.3 g) の THF (10 ml) 溶液を氷冷下滴下し、室温で 2 時間攪拌した。これに氷冷下、2N 硫酸水溶液 (50 ml)、水 (20 ml) を加え、攪拌した後、油層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出後、合わせて飽和食塩水で洗浄し減圧下溶媒を留去した。これに酢酸 (24 ml)、水 (16 ml)、濃硫酸 (3 ml) を加え加熱還流 (115°C~145°C, 8 時間) した。反応液をエーテルで抽出し、20% 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 4-ジクロロフェニルアセトン (1) (15.3 g, 91 mmol, 収率 9.4%) を得た。

合成例 40

【0480】

【化132】



【0481】 4-フルオロフェニルアセトン (250 mg, 1.64 mmol) の THF (3 ml) 溶液に 0.5 M エチルマグネシウムクロライド THF 溶液 (3.5 ml, 1.75 mmol) を加えた。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、プロパルジールアルコール 3Z と原料の混合物 (215 mg, NMR 比 3:1, 5.7%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.54 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.89 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 6.97–7.06 (m, 2H), 7.26–7.32 (m, 2H).

合成例 41

以下の方法で 2 を合成した。

【0482】

【化133】

【0484】 2) 3, 4-ジクロロフェニルアセトン (1) (1.28 g, 7.6 mmol) に氷冷下、0.5 M エチルマグネシウムクロライド THF 溶液 (16 ml, 8 mmol) を滴下し、次いで無水酢酸 (0.82 ml, 8.6 mmol) を滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下濃縮し油状物質 (1.55 g) を得た。上と同様の操作で 3, 4-ジクロロフェニルアセトン

(7 g, 41.8 mmol) から油状物質 8.1 g を得た。

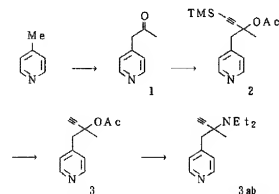
【0485】この油状物質を合わせ、THF (100 ml) に溶解させ、ジエチルアミン (20 ml, 193 mmol)、塩化銅 (I) (200 mg, 2 mmol) を加え加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄後減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで洗浄し、プロパルジールアミン 3aa (1.74 g, 6.2 mmol、収率 12%) を得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.11 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.24 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.71–2.79 (m, 5H), 2.98 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

合成例 42

【0486】

【化134】



【0487】上記ルートにしたがって、アミノアセチレン (3ab) を合成した。次に示す。

1) J. Org. Chem. 22, 939 (1957), C. Osuch, R. Levine, の記述にしたがって、4-ピリジルアセトン (1) を合成した。すなわち、4-ピコリン (23.9 g, 257 mmol) のエーテル (300 ml) 溶液にメチルリチウム (1.5 M in Et_2O , 170 ml, 255 mmol) を滴下した。これにメチルアセート (9.5 g, 128 mmol) のエーテル (20 ml) 溶液を滴下し、1 h 加熱還流した。反応液に水を加え、エーテル、酢酸エチルの順に抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール=9:1) で分離精製し、4-ピリジルアセトン (1) (2.7 g, 20 mmol, 15%) を得た。

【0488】1: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 2.22 (s, 3H), 3.73

(s, 2H), 7.13–7.16 (m, 2H), 8.55–8.58 (m, 2H)。

2) トリメチルシリルアセチレン (3.65 ml, 25.8 mmol) の THF (20 ml) 溶液に nBuLi (1.66 M in Hexane 15.6 ml, 25.9 ml) を -78°C にて滴下した。これを 3 塩化セリウム 7 水和物 (10.38 g, 28 mmol) を減圧下 2 時間 140°C で加熱乾燥したものにて -78°C にて滴下した。この溶液に 1 (2.69 g, 20 mmol) を加え、1 時間攪拌した後、無水酢酸 (2.3 ml, 24 mmol) を加えた。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane:AcOEt 4:1→1:1) にて分離精製して 2 (0.9 g, 3.3 mmol, 16%) を得た。

【0489】2: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 0.15 (s, 9H), 1.68 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.06 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.22–7.26 (m, 2H), 8.51–8.55 (m, 2H)。

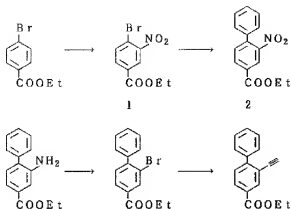
3) 2 (0.9 g, 3.3 mmol) の THF (10 ml) 溶液に nBu₄NF (1 M in THF, 0.8 ml, 0.8 mmol) を加え室温で 3.5 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し、3 を含む残渣 (700 mg) を得た。これを精製せずに次の反応に用いた。

【0490】3: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.69 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.62 (s, 1H), 3.13 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 7.24–7.26 (m, 2H), 8.53–8.56 (m, 2H)。

4) 3 を含む油状物質 (700 mg) とジエチルアミン (2.78 ml, 27 mmol) の THF (20 ml) 溶液に塩化銅 (I) (15 mg, 0.15 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 4:1→1:1) で分離精製し、目的物 3ab (101 mg, 0.47 mmol, 2 より 14%) を得た。

【0491】3ab: ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm: 1.11 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.74 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.88 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.25–7.50 (m, 5H)。

合成例 43
【0492】
【135】



【0493】上記スキームに従って、3-エチル-4-フェニル安息香酸エチル (3ac) を合成した。以下に示す。

1) 4-ブromo安息香酸エチル (23 g, 100 mmol) を、発煙硝酸 (28 g)、濃硫酸 (37 g) 混液に液温 20℃～31℃に保ちながら加えた。反応液を氷水 (1 リットル) にあけ生じた結晶を濾取し、エタノール懸液後、濾取した結晶と懸液後の濾液を減圧下濃縮したものに水を加え濾取した結晶を合わせ、乾燥し、4-ブromo-3-ニトロ安息香酸エチル (1) (26.8 g, 98 mmol, 98%) を得た。

【0494】1; ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 1.42 (t, J=7.1 Hz, 3H), 4.43 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.4 Hz, 1.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J=1.9 Hz, 1H)。

2) 1 (5.0 g, 18.2 mmol) とフェニルホウ酸 (2.67 g, 21.8 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) -パラジウム (II) クロライド (630 mg, 0.90 mmol)、トリエチルアミン (7.5 ml, 53 mmol) の DMF (50 ml) 溶液を6時間加熱還流した。

【0495】反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル=4:1) により精製し、3-ニトロ-4-フェニル安息香酸エチル (2) (3.0 g, 11 mmol, 60%) を得た。

2: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 1.44 (t, J=7.2 Hz, 3H), 4.45 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.43-7.57 (m, 3H), 7.54 (d, J=8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.1, 7 Hz, 1H), 8.49 (d, J=1.7 Hz

z, 1H)。

【0496】3) 2 (1.0 g, 3.7 mmol) の酢酸エチル (10.2 ml)、酢酸 (6.8 ml) 溶液に10%パラジウム-炭素 (0.1 g) を加え、水素雰囲気下 4～5 気圧で8時間攪拌した。反応液を濾過し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 4:1→2:1) で精製し、3-アミノ-4-フェニル安息香酸エチル (3) (787 mg, 3.26 mmol, 88%) を得た。

3: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 1.40 (t, J=7.1 Hz, 3H), 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.39-7.45 (m, 7H)。

【0497】4) 3 (787 mg, 3.26 mmol) の24%臭化水素酸混液に70%亜硝酸ナトリウム水溶液 (5 ml)、臭化銅 (1.15 g, 8 mmol) 48%臭化水素酸 (5 ml) 溶液を加え、60℃で1時間加熱した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 8:1→4:1) で分離精製し、3-プロモ-4-フェニル安息香酸エチル (4) (541 mg, 1.7 mmol, 53%) を得た。

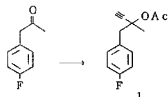
4: ¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm: 1.42 (t, J=7.0 Hz, 3H), 4.41 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.38-7.49 (m, 6H), 8.19 (dd, J=8.1, 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J=1.6 Hz, 1H)。

【0498】5) 4 (450 mg, 1.42 mmol)、トリエチルシリルアセチレン (0.4 ml, 2.8 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) -パラジウム (II) クロライド (20 mg, 0.29 mmol)、トリフェニルホスフィン (10 mg, 0.038 mmol)、ヨウ化銅 (I) (10 mg, 0.053 mmol)、トリエチルアミン (1.5 ml, 10.8 mmol) の DMF (1 ml) 溶液を100℃で1.5時間加熱した。反応液を酢酸エチルで抽出し、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下溶媒を留去した。これに4 (541 mg, 1.77 mmol) を同様の操作を行い、得た残渣を合わせシリカゲルパート (ヘキサン→ヘキサン:酢酸エチル 18:1) により高極性物質を除いたカップリング生成物を含む油状物質 (916 mg) を得た。

【0499】これを THF (10 ml) に溶解させ、1 M テトラノールマルブチルアンモニウムフルオリド THF

F 溶液 (3.1 ml, 3.1 mmol) を加え、30 分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン: 酢酸エチル = 40 : 1) にて精製し、3-エチニル-4-フェニル安息香酸エチル 3ac (173 mg, 0.69 mmol, 22%) を得た。

3ac : ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ



【0501】上記ルートに従って 2 を合成した。次に示す。

1) エチニルマグネシウム (0.5 M in THF, 145 ml, 72.5 mmol) に 4-フルオロフェニルアセトン (10 g, 66 mmol) の THF (10 ml) 溶液を滴下し、次いで無水酢酸 (7.5 ml, 79 mmol) を滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲル (70 g) に通し、(展開溶媒、ヘキサン: 酢酸エチル 4 : 1) 減圧下溶媒を留去した後、残渣をエーテルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、減圧下溶媒を留去し、1 (14.6 g, 66 mmol, 定量的) を得た。

【0502】1 : ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm : 1.64 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.60 (s, 1H), 3.13 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 6.95–7.03 (m, 2H), 7.22–7.29 (m, 2H)。

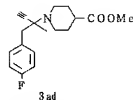
2) アセチド (1) (7.0 g, 31.8 mmol) とイソニペクチン酸エチル (12.0 g, 76.4 mmol) の THF (70 ml) 溶液に塩化銅 (I) (22 mg, 2.2 mmol) を加え、66 °C で 2 時間、86 °C で 10 分間加熱した。減圧下溶媒を留去した。残渣をエーテル (100 ml) で抽出し、アンモニア水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を 3N 塩酸水溶液 (160 ml) で抽出した後、水層に 3N 水酸化ナトリウム水溶液 (150 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン (300 ml) で抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (silica 50 g、ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、目的物 3ad (8.21 g, 25.8 mmol, 81%) を得た。

ppm : 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.09 (s, 1H), 4.41 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.38–7.50 (m, 4H), 7.59–7.64 (m, 2H), 8.06 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1H), 8.29 (d, $J=1.8$ Hz, 1H)。

合成例 44

【0500】

【化136】

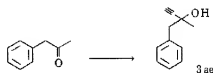


【0503】3ad : ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm : 1.20 (s, 3H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.67–1.88 (m, 2H), 1.89–2.05 (m, 2H), 2.20–2.38 (m, 3H), 2.38 (s, 1H), 2.81 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 2.97–3.19 (m, 1H), 3.02 (d, $J=13.4$ Hz, 1H), 3.20–3.31 (m, 1H), 4.14 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.90–7.00 (m, 2H), 7.22–7.29 (m, 2H)。

合成例 45

【0504】

【化137】



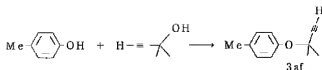
【0505】フェニルアセトン (4 g, 29.8 mmol) の THF (10 ml) 溶液に 0.5 M エチニルマグネシウムクロライド THF 溶液 (71 ml, 37 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液に、0.5 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下溶媒を留去し、プロパルジールアルコール 3ae (4.36 g, 27.2 mmol, 91%) を得た。

【0506】3ae : ^1H NMR (CDCl_3 , 250 MHz) δ ppm : 1.56 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.93 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 7.27–7.35 (m, 5H)。

合成例 46

【0507】

【化138】



【0508】4-メチルフェノール (1.08 g、10 mmol)、プロパルジールアルコール (840 mg、10 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.62 g、10 mmol) の THF (10 ml) 溶液に氷水浴下かきまぜながらジエチルアゾジカルボキシレート (1.58 ml、10 mmol) を滴下した後、室温で一昼夜放置した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトで精製 (展開液、*n*-ヘキサン：酢酸エチル 15：1) し、目的とするエーテル体 3af (260 mg、

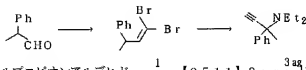
1.5 mmol、収率 15%) を得た。
3af: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.62 (s, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.52 (s, 1H), 7.05–7.15 (m, 4H).

合成例 47

以下の方法で 3ag を合成した。

【0509】

【化139】



【0510】1) 2-フェニルプロピオンアルデヒド (6.7 g、50 mmol) のジクロロメタン (450 ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (52 g、200 mmol)、四臭化炭素 (3.2 g、100 mmol) を 0℃ にて加え撹拌した。反応液を濾過後、減圧下濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーにて精製し、1 (1.2 g、39 mmol、77%) を得た。
2) 1 (1.2 g、39 mmol) に 40% トリトン B メタノール溶液 (73 ml)、ジエチルアミン (55 ml、540 mmol) を加え撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3ag (2.7 g、13.4 mmol、35%) を得た。

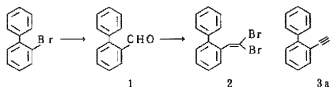
【0511】3ag: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ ppm: 1.04 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 1.58 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.43 (dt, $J=7.2, 13.8$ Hz, 1H), 2.45 (dt, $J=7.2, 13.8$ Hz, 1H), 2.67 (dt, $J=7.2, 13.8$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J=7.2, 13.8$ Hz, 1H), 7.22–7.33 (m, 5H), 7.71–7.74 (m, 1H).

合成例 48

以下の方法で 3ah を合成した。

【0512】

【化140】



【0513】1) 2-プロモビフェニル (1 g、4.29 mmol) の THF (40 ml) 溶液に 1.7 M ノルマルブチリチウムヘキサン溶液 (3 ml、5.15 mmol) を -78℃ にて滴下した。30 分撹拌後、ジメチルホルムアミド (0.5 ml、6.45 mmol) を加え室温とした後、塩化アンモニウム水溶液を注いだ。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 10：1) で分離精製し 1 (748 mg、4.1 mmol、96%) を得た。
2) 1 (748 mg、4.1 mmol) のジクロロメタン (40 ml) 溶液に 0℃ にてトリフェニルホスフィン

(4.3 g、16.4 mmol)、四臭化炭素 (2.7 g、8.2 mmol) を加え、30 分撹拌した。これにペンタン (160 ml) を加え濾過した濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) で精製し、2 (1.21 g、3.57 mmol、87%) を得た。

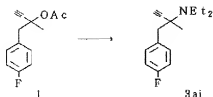
【0514】3) 2 (2.29 g、6.77 mmol) の THF (20 ml) 溶液に -78℃ にて、1.7 M ノルマルブチリチウムヘキサン溶液 (3.98 ml、6.77 mmol) を加え室温とした。反応液に水を加え、有機層を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) にて精製し、3ah (796 mg

g、4.47 mmol、66%)を得た。
 3 a h: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ
 ppm: 3.03 (s, 1H), 7.30–7.43
 (m, 6H), 7.57–7.60 (m, 3H).

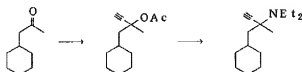
合成例 49

【0515】

【化141】



【0516】アセテート体 (1) (1.0 g、4.54
 mmol)、ジエチルアミン (1.02 ml、9.86
 mmol)、塩化銅 (I) (30.7 mg、0.31 m



【0518】1) シクロヘキシルアセトン (2 g、1
 4.3 mmol) の THF 溶液に、0.5 M エチルマ
 グネシウムクロライド THF 溶液 (86 ml、4.3 mm
 ol) を滴下し、3 時間加熱還流した。反応液に氷冷下
 無水酢酸 (4.75 ml、50.1 mmol) を加え攪
 拌した。反応液にエーテルを加え、塩化アンモニウム水
 溶液、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗
 浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留
 去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 (ヘキサン：酢酸エチル = 16 : 1) にて分離精製し、
 1 (1.95 g、9.36 mmol、65%) を得た。
 【0519】2) 1 (1.95 g、9.36 mmol)、
 ジエチルアミン (2.1 ml、20.3 mmol)、
 塩化銅 (I) (63 mg、0.64 mmol) の
 THF (40 ml) 溶液を 30 分加熱還流した。減圧下
 溶媒を留去し、エーテルで希釈したのち、希塩酸水溶液
 で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ
 性とし、ジクロロメタンで抽出後、有機層を減圧下濃縮
 し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキ
 サン：酢酸エチル = 5 : 1) にて分離精製し 3 a j (8
 99 mg、4.06 mmol、43%) を得た。
 3 a j: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ
 ppm: 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.
 12–1.68 (m, 11H), 1.35 (s, 3
 H), 1.74–1.78 (m, 1H), 1.88–
 1.92 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.6
 4 (q, J = 7.1 Hz, 4H).

合成例 5

mol) の THF (20 ml) 溶液を 30 分加熱還流し
 た。減圧下溶媒を留去し、エーテルで希釈したのち希塩
 酸水溶液で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液で
 アルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を
 減圧下濃縮し 3 a i (296 mg、1.35 mmol)
 を得た。

3 a i: ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ
 ppm: 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.
 23 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.74
 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.77 (q, J =
 7.1 Hz, 4H), 3.04 (d, J = 13.2 Hz
 z, 1H), 6.80–6.83 (m, 2H), 7.2
 2–7.26 (m, 2H).

合成例 50

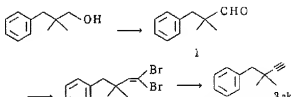
【0517】

【化142】

以下の方法で 3 a k を合成した。

【0520】

【化143】



【0521】1) 2,2-ジメチル-3-フェニル-1
 -プロパノール (1.64 g、10 mmol) のジクロ
 ロメタン (150 ml) 溶液にビリジニウムクロロコ
 ロレート (3.23 g、15 mmol) を加え攪拌した。
 反応液をセライトを用い濾過し、濾液を減圧下濃縮し得
 られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢
 酸エチル = 1 : 1) で精製し 1 (1.61 g、9.96
 mmol、99.6%) を得た。

【0522】2) 2,2-ジメチル-3-フェニル-1
 -プロパノール (1) (1.94 g、12 mmol) の
 ジクロロメタン (50 ml) 溶液にトリフェニルホス
 フィン (12.6 g、48 mmol)、四臭化炭素 (8.
 0 g、24 mmol) を加え攪拌した。反応液を減圧下
 濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ
 キサン→ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製し 2
 (2.26 g、7.11 mmol、59%) を得た。

【0523】3) (2.26 g、7.11 mmol) の
 THF (50 ml) 溶液に -78°C にて 1.6 M ル
 ルブチリチウムヘキサン溶液 (9.8 ml、15.6

mmol)を滴下した。反応液を室温とし、水を加え反応を停止し、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン)で洗浄し、3ak (1.02g, 6.45mmol, 91%)を得た。

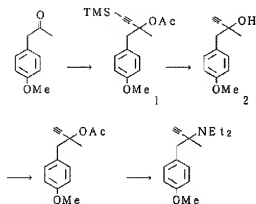
3ak: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.22 (s, 6H), 2.14 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 7.26–7.27 (m, 5H).

合成例52

以下のスキームに従って、4を合成した。

【0524】

【化144】



【0525】1) 4-メトキシフェニルアセト (3.28g, 20mmol) を合成例35の2の合成法と同様の方法で反応を行い1 (7.17g, 17.9mmol, 90%)を得た。1 (7.17g, 17.9mmol) のTHF (100ml) 溶液に1MテトラノールアルブチルアンモニウムフルオライドTHF溶液 (18ml, 1.8mmol) を滴下し攪拌した。反応液に水を加

え、酢酸エチルで抽出後減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製し、2 (3.71g, 19.5mmol, 98%)を得た。

【0526】2) 2 (3.71g, 19.5mmol) のTHF (20ml) 溶液に -78°C にて1MナトリウムヘキサメチルジシラジドTHF溶液 (21.5ml, 21.5mmol) を滴下し次いで 0°C にて無水酢酸 (2.19g, 21.5mmol) を加えた。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)で精製し、3 (2.08g, 8.95mmol, 46%)を得た。

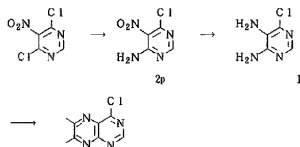
【0527】3) 3 (2.08g, 8.95mmol) のTHF (10ml) 溶液にジエチルアミン (2ml), 塩化銅 (60mg, 0.61mmol) を加え加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、3a1 (559mg, 2.28mmol, 25%)を得た。

3a1: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.20 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 6H), 1.24 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 2.70 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 2.77 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.78 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.03 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.59 (s, 3H), 6.80–6.83 (m, 2H), 7.22–7.26 (m, 2H).

合成例53

【0528】

【化145】



【0529】上記ルートに従ってピリミジン誘導体2^{2p}、2qを合成した。

1) 4,6-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (9.3g, 48mmol) をJ. Chem. Soc. 99, (1951), W. R. Boon, W. C. M. Jones and G. R. Ramageの方法で反応を行い、4-アミノ-6-クロロ-5-ニトロピリミジン (2p) (4.4g, 25mmol, 52%)を得た。

【0530】2) 4-アミノ-6-クロロ-5-ニトロピリミジン2p (5.0g, 28mmol) をJ. Am. Chem. Soc. 75, 263 (1953), R. K. Robins, らの方法で反応を行い、4,5-ジアミノ-6-クロロピリミジン (1) (2.5g, 17mmol, 60%)を得た。

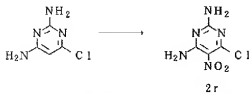
3) 4,5-ジアミノ-6-クロロピリミジン (1) (1.9g, 13mmol) をJ. Am. Chem. S

oc., 78, 225 (1956) J. W. Daly の方法で反応を行い、4-クロロ-6, 7-ジメチルプ
 テリジン (2q) (1.9g, 9.8mmol, 75
 %) を得た。

合成例 54

【0531】

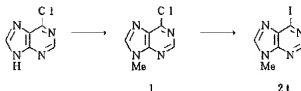
【化146】



【0532】 亜硝酸 (7.5ml) と濃硫酸 (38ml) 混液に、30~35℃にて2, 4-ジアミノ-6-クロロピリミジン (7.2g, 0.05mol) を少量ずつ加え、30分攪拌した。反応液を水 (250g) に注ぎアンモニア水溶液でpH9とした後、結晶を濾取し、減圧乾燥させ、2, 4-ジアミノ-5-ニトロ-6-クロロピリミジン (2r) (4.6g, 0.026mol, 52%) を得た。

合成例 55

【0533】

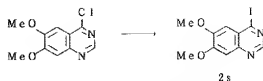


【0536】 上記ルートに従い6-ヨード-9-メチルプリン (2t) を合成した。次に示す。

1) 水素化ナトリウム (60%油性、77mg, 1.9mmol) の THF (2ml) 混液に6-クロロプリン (251mg, 1.6mmol) の THF (2ml)、DMF (2ml) 溶液を加えた。次いでヨウ化メチル (0.12ml, 1.9mmol) を加えた後水を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ : MeOH = 10 : 1) で分離精製し、6-クロロ-9-メチルプリン (1) (167mg, 1.08mmol, 61%)、6-クロロ-7-メチルプリン (69mg, 0.41mmol, 25%) を得た。

【0537】 1: ¹H NMR (CDCl₃, 250M

【化147】



【0534】 55~58%ヨウ化水素酸 (50ml) に氷冷下クロロキナゾリン (5.0g, 22.3mmol) を少量ずつ加え2時間攪拌した。水 (50ml) を注ぎ、黄色結晶を濾取した後、クロロホルム (300ml) に溶解させ、5%アンモニア水溶液、水の順に洗浄し、Na₂SO₄で乾燥後、溶媒を留去 (6.0g, 18.9mmol, 収率85%) でヨードキナゾリン (2s) を得た。

2s: ¹H NMR (DMSO-d₆, 250MHz) δ ppm: 4.0 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.14 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 8.69 (s, 1H).

E1-MASS 316 (M⁺), 189 (M-1)

合成例 56

【0535】

【化148】

H_z) δ ppm: 3.95 (s, 3H), 8.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

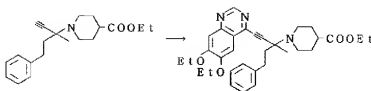
2) ヨウ化水素酸 (55%、2ml) に氷冷下6-クロロ-9-メチルプリン (1) (175mg, 1.0mmol) を加え1.5時間攪拌した。反応液にアンモニア水溶液を注ぎ、酢酸エチル、クロロホルムの順に抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、6-ヨード-9-メチルプリン (2t) (233mg, 0.89mmol, 89%) を得た。

2t: ¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 3.93 (s, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.65 (s, 1H).

実施例 128

【0538】

【化149】



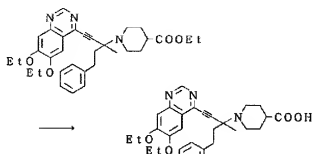
【0539】プロパルジルアミン3a (1.00g、3.2mmol) とクロロキノリン2j (835mg、3.2mmol) を実施例7と同様に反応を行い、目的物 (1.37g、2.74mmol、86%) を赤褐色油状物質として得た。

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.25 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.50 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.56 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.75–1.90 (m, 2H), 1.93–2.08 (m, 2H), 2.13–2.50 (m, 5H), 2.81–2.92 (m, 2H), 3.13–3.39 (m, 2H), 4.14 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.17 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.28 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.16–7.32 (m, 6H), 7.46 (s, 1H), 9.06 (s, 1H).

実施例129

【0540】

【化150】



【0541】実施例128で得たエステル体 (1.20g、2.26mmol) を実施例8と同様に反応を行い、目的物 (1.00g、1.99mmol、88%) を得た。

白色結晶

IR (KBr) νcm^{-1} : 3422, 2984, 2937, 2808, 2214, 1718, 1612, 1577, 1500, 1469, 1396, 1369, 1236, 1043, 939, 852, 825, 748, 700, 632.

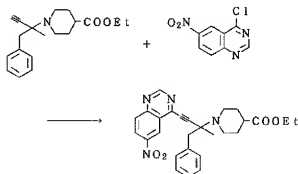
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 250MHz) δ ppm: 1.35 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.41

(t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.57–1.72 (m, 2H), 1.80–1.95 (m, 2H), 2.04–2.40 (m, 4H), 2.42–2.50 (m, 1H), 2.70–2.82 (m, 2H), 3.01–3.24 (m, 2H), 4.14 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 4.25 (q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.12–7.30 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

実施例130

【0542】

【化151】



【0543】プロパルジルアミン3i (385mg、1.29mmol) と4-クロロ-6-ニトロキノリン2u (270mg、1.29mmol) を、実施例7と同様に反応を行い、目的物 (578mg、1.22mmol、95%) を赤茶色油状物質として得た。

IR (neat) νcm^{-1} : 3379, 2932, 2810, 2208, 1728, 1622, 1577, 15

27, 1485, 1439, 1412, 1356, 1340, 1263, 1178, 1045, 962, 852, 806, 744, 702.

【0544】 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.26 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.75–1.95 (m, 2H), 2.00–2.13 (m, 2H), 2.

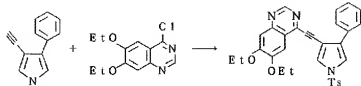
2.7–2.62 (m, 3H), 3.11 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.26–3.32 (m, 1H), 3.29 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.45–3.55 (m, 1H), 4.15 (d, J=6.9 Hz, 2H), 7.21–7.33 (m, 3H), 7.35–7.38 (m, 2H), 8.19 (d, J=

9.2 Hz, 1H), 8.66 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 9.09 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.42 (s, 1H).

実施例 131

【0545】

【化152】



【0546】 3an (1.0 g, 3.3 mmol) とクロロキノリン (830 mg, 3.14 mmol) を、実施例 7 と同様に反応を行い、目的物 (870 mg、1.62 mmol、52%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm:

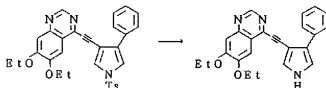
1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.54 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.63 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.2

5 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.24–7.46 (m, 7H), 7.68–7.71 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 2H), 9.07 (s, 1H).

実施例 132

【0547】

【化153】



【0548】 実施例 131 でトルシル体 (140 mg、0.26 mmol) のエタノール (4 ml)、THF (2 ml)、混合溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml、0.5 mmol) を加え、4.5 時間撹拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (1 ml) を加えジクロロメタンで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム→クロロホルム:メタノール 30:1) にて精製し、目的物 (68 mg、0.18 mmol、68%) を得た。

【0549】 淡黄色結晶

m. p. 201–204°C

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3412, 3155, 2984, 2910, 2361, 2341, 2183, 1612, 1572, 1531, 1502, 1458, 142

9, 1344, 1332, 1234, 1201, 1149, 1037, 935, 852, 837, 783, 752, 698, 630, 617, 605.

¹H NMR (CDCl₃, 250 MHz) δ ppm:

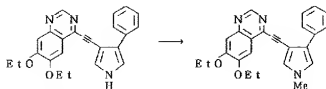
1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.0 Hz, 3H), 3.64 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.0 Hz, 2H), 6.98–7.02 (m, 1H), 7.24–7.32 (m, 3H), 7.34–7.43 (m, 3H), 7.75–7.79 (m, 2H), 8.90–9.10 (m, 1H), 9.06 (s, 1H).

TOF-MS m/z: 384 (M+H).

実施例 133

【0550】

【化154】



【0551】 実施例 132 で得た物質 (50 mg、0.13 mmol) の DMF (2 ml) 溶液に 60% 水素化

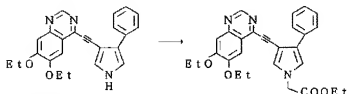
ナトリウム (6.2 g、0.16 mmol) を加え次いでヨウ化メチル (8.9 μl、0.143 mmol) を

加えた。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム→クロロホルム：メタノール＝40：1）で精製し、得られた結晶をエーテルで洗浄し、目的物質（21mg、0.053mmol、41%）を得た。

【0552】黄色結晶

m.p. 136–137.5℃

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3427, 2982, 2934, 2361, 2341, 2189, 1612, 1570, 1502, 1452, 1417, 1400, 1359, 1342, 1232, 1201, 1155, 1037, 900, 829, 775, 742, 698, 65



【0554】実施例132で得た物質（100mg、0.26mmol）と、プロモ酢酸エチルエステル（65mg、0.39mmol）を実施例132と同様に反応を行い、目的物（68mg、0.145mmol、55%）を得た。

白色結晶

m.p. 174–175℃

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3425, 2982, 2953, 2363, 2202, 1739, 1614, 1570, 1500, 1458, 1444, 1363, 1313, 1232, 1205, 1161, 1035, 1024, 850, 825, 777, 740, 700, 628, 607, 592.

【0555】¹H NMR (CDCl₃, 300MHz)

3, 605, 584

¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm:

1.33 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.55 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.61 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.26 (q, J=7.0Hz, 2H), 6.79 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.23–7.40 (m, 5H), 7.71–7.75 (m, 2H), 9.05 (s, 1H).

TOF-MS m/z: 398 (M+H)

実施例134

【0553】

【化155】

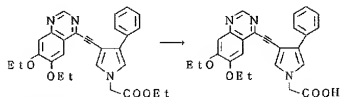
z) δ ppm: 1.32 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.54 (t, J=7.0Hz, 3H), 3.63 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.25 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 6.84–6.85 (m, 1H), 7.22–7.29 (m, 4H), 7.33–7.39 (m, 2H), 7.73–7.77 (m, 2H), 9.05 (s, 1H).

TOF-MS m/z: 470 (M+H)

実施例135

【0556】

【化156】



【0557】実施例134で得たエチルエステル体（35mg、0.0745mmol）を実施例8と同様に加水分解反応を行い、目的物（30mg、0.068mmol、91%）を得た。

黄色結晶

230–244℃ 熱分解

IR (KBr) ν cm⁻¹: 3427, 3123, 2986, 2941, 2490, 2364, 2195, 1957, 1720, 1612, 1574, 1531, 1500, 1450, 1400, 1363, 1315, 124

2, 1159, 1035, 931, 898, 785, 746, 698, 611

¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ ppm:

1.30 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.42 (t, J=6.9Hz, 3H), 3.78 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.26 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.24 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.26–7.32 (m, 3H), 7.38–7.44 (m, 2H), 7.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.72–7.73

(m, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 8. [0558]
 9.9 (s, 1H), 12.9-13.4 (m, 1H). [表174]
 TOF-MS m/z; 442 (M+H)

実施例136	目的化合物	出発化合物	方法	収率 %	性状/融点/その他
			B Pla P3 (Et2O)	89	黄色粉末結晶 mp 134.5-136.0°C
スペクトルデータ		IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3443, 3096, 2880, 2285, 1613, 1501, 1229, 1165, 1028.			
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.56 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.57 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.72 (s, 6H), 4.29 (q, J=7.6Hz, 2H), 4.35 (q, J=7.0Hz, 2H), 5.19 (s, 1H), 7.27-7.42 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.88-7.94 (m, 2H), 9.01 (s, 1H).					
実施例137	目的化合物	出発化合物	方法	収率 %	性状/融点/その他
			B Pla	100	粘濁性赤褐色油状
スペクトルデータ					
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.22 and 1.24 (2t, J=7.1 and 6.9Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.50 and 1.51 (2t, J=7.0 and 7.0Hz, 3H), 1.56 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.43-2.04 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 3.02-3.43 (m, 4H), 4.00-4.20 (m, 4H), 4.28 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.18-7.39 (m, 7H), 9.06 (s, 1H).					

【0559】

【表175】

実施例138	目的化合物	出発化合物	方法	収率 %	性状/融点/その他
			D P2	79	黄色顆粒状固体 mp 82-84°C
スペクトルデータ		IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3428, 2982, 2938, 2214, 1717, 1498, 1293.			
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.43-1.62 (m, 9H), 1.66-2.10 (m, 4H), 2.58-2.88 (m, 3H), 3.01 and 3.13 (2d, J=13.6Hz and 13.3Hz, 1H), 3.32 and 3.38 (2d, J=13.6Hz and 13.6Hz, 1H), 3.32-3.52 and 3.58-3.70 (m, 1H), 3.88-4.12 (m, 2H), 4.283 and 4.275 (2q, J=7.0Hz and 7.0Hz, 2H), 7.06 and 7.17 (2s, 1H), 7.23-7.39 (m, 6H), 9.08 and 9.09 (2s, 1H).					
実施例139	目的化合物	出発化合物	方法	収率 %	性状/融点/その他
			B Pla	66	粘濁性褐色油状
スペクトルデータ					
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.46 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.50-1.76 (m, 12H), 1.76-1.90 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.90 (q, J=6.9Hz, 2H), 4.27 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.29-7.30 (m, 4H), 7.35-7.45 (m, 2H), 9.07 (s, 1H).					

【0560】

【表176】

実施例140	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (EtOH)	90	白色粉末結晶 mp 166-168°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3428, 2936, 2218, 1684, 1503, 1236, 1051.		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.46(t, J=7.0Hz, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.63(s, 3H), 1.50-1.78(m, 5H), 1.80-1.94(m, 1H), 1.98-2.20(m, 2H), 2.52(m, 1H), 3.06 a nd 3.13(2d, J=13.1Hz, 2H), 3.05-3.20(m, 1H), 3.92(q, J=7.0Hz, 2H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 4.91(br s, 2H), 7.05(s, 1H), 7.20-7.31(m, 3H), 7.28(s, 1H), 7.37-7.45(m, 2H).					
実施例141	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla P1b	80	茶褐色アモルファス
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3387, 2946, 2816, 2220, 1726, 1626, 1498, 1331, 1202, 1036, 750, 684.		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37(t, J=6.9Hz, 3H), 1.54(t, J=7.0Hz, 3H), 1.95-2.09(m, 2H), 2.35-2.60(m, 4H), 2.61-2.89(m, 6H), 3.07(q, J=6.9Hz, 2H), 3.69(s, 3H), 4.25(q, J=7.0Hz, 2H), 6.74-7.05(m, 3H), 7.12-7.26(m, 4H), 9.06(s, 1H).					

【0561】

【表177】

実施例142	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla P3 (MeOH)	81	白色針状結晶 mp 130.0-130.5°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 2928, 2210, 1728, 1613, 1503, 1436, 1235, 1195, 1046, 901, 700.		
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 0.88-1.07(m, 2H), 1.35-1.50(m, 3H), 1.47(t, J=6.9Hz, 3H), 1.52(s, 3H), 1.56(t, J=7.0Hz, 3H), 1.76-2.06(m, 4H), 2.22(m, 1H), 2.70 a nd 2.73(2d, J=13.3Hz, 2H), 3.07(2d, J=13.2Hz, 2H), 3.69(s, 3H), 3.95(q, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.16(s, 1H), 7.20-7.32(m, 4H), 7.36-7.42(m, 2H).					
実施例143	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B P1b	86	粘性褐色油状
スペクトルデータ					
¹ H NMR(CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.37 and 1.51(2s, 3H), 1.47 and 1.48(2t, J=7.0Hz and 7.0Hz, 3H), 1.57(t, J=6.9Hz, 3H), 1.86-2.32(m, 4H), 2.83-3.55(m, 4H), 3.72 and 3.74(2s, 3H), 3.90-4.20(m, 3H), 4.28(q, J=7.0Hz, 2H), 7.06-7.50(m, 7H), 9.09(s, 1H).					

【0562】

【表178】

実施例144	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (EtOH, H ₂ O)	64	白色粉末結晶 mp 150-154°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3450, 2038, 2218, 1688, 1615, 1505, 1460, 1366, 1313, 1255, 1032, 938, 704.		
¹ H NMR (MSO, 300MHz) δ ppm: 0.85-1.05(m, 2H), 1.20-1.55(m, 2H), 1.80-2.00(m, 4H), 2.13(s, 1H), 2.68(m, 2H), 2.95(d, J=13.0Hz, 1H), 3.11(d, J=13.0Hz, 1H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 4.27(q, J=7.0Hz, 2H), 7.10-7.50(m, 7H), 9.00(s, 1H).					
実施例145	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	48	粘性油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) ν cm ⁻¹ : 3447, 2982, 2932, 2361, 2342, 2224, 1612, 1505, 1378, 1363, 1200, 1034, 959, 858, 685.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.24(t, J=7.1Hz, 3H), 1.38(t, J=7.0Hz, 3H), 1.54(t, J=7.0Hz, 3H), 3.78(q, J=7.0Hz, 2H), 4.19(q, J=7.1Hz, 2H), 4.23(s, 2H), 4.25(q, J=7.0Hz, 2H), 4.55(s, 2H), 6.83-6.93(m, 3H), 7.23-7.31(m, 4H), 9.04(s, 1H)					

【0563】

【表179】

実施例146	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 OleOH	44	mp 188-202°C
スペクトルデータ			IR(KBr) ν cm ⁻¹ : 3422, 3057, 2982, 2930, 2485, 2307, 1944, 1717, 1601, 1501, 1451, 1345, 1276, 1213, 1049, 903, 856, 752, 663. SIMS m/z 405 (CD ⁺ , 30)		
実施例147	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	17	粘稠油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) ν cm ⁻¹ : 2982, 2811, 2361, 2214, 1728, 1555, 1328, 1445, 1375, 1350, 1263, 1178, 1046, 864, 750, 700.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.27(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(s, 3H), 1.81-1.89(m, 2H), 2.01-2.10(m, 2H), 2.41-2.52(m, 3H), 3.03(d, J=13.4Hz, 1H), 3.27-3.31(m, 1H), 3.29(d, J=13.4Hz, 1H), 3.41-3.49(m, 1H), 4.19(q, J=7.1Hz, 2H), 7.23-7.38(m, 5H), 7.75(s, 1H), 9.33(s, 1H), 9.38(s, 1H).					

【0564】

【表180】

実施例143	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	79	結晶性油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3428, 2982, 2930, 2811, 2215, 1728, 1615, 1543, 1462, 1366, 1211, 1178, 1036, 949, 855, 702.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.26 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.75-1.89 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 2H), 2.39-2.52 (m, 3H), 3.04 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.25 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.29-3.41 (m, 1H), 4.15 (q, J=6.9Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.24-7.38 (m, 7H), 9.06 (s, 1H).					
実施例149	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	77	結晶性油状物質
スペクトルデータ			IR(neat) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3445, 2980, 2670, 2301, 2216, 1732, 1613, 1541, 1462, 1209, 1036, 937, 855, 702.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.92 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.97 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.29 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.17-6.18 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 5H), 7.33-7.39 (m, 2H), 9.05 (s, 1H).					

【0565】

【表181】

実施例150	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (MeH)	86	mp 177°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3426, 2989, 2928, 2483, 2303, 2216, 1502, 1703, 1615, 1551, 1462, 1384, 1231, 1213, 1107, 1094, 834, 849, 703.		
¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ ppm: 1.35 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.66 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.88 (d, J=12.6Hz, 1H), 3.10 (q, J=7.5Hz, 1H), 3.13 (q, J=7.5Hz, 1H), 3.29 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.39 (d, J=12.9Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 6H), 9.00 (s, 1H).					
実施例151	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (MeH)	69	mp 216°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3416, 2928, 2512, 2361, 2216, 1923, 1715, 1549, 1481, 1462, 1368, 1223, 1036, 937, 858, 706.		
			SIMS m/z = 444 ([MH] ⁺ 20)		

【0566】

【表182】

実施例152	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	91	粘濁性油状物質
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3445, 2930, 2805, 2367, 2211, 1730, 1605, 1534, 1445, 1414, 1188, 1046, 968, 787, 702. SIMS m/z 472 ($M+H^+$, 20)		
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.81-1.87 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 2.30-2.54 (m, 3H), 3.07 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.15 (s, 6H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.26 (d, J=13.4Hz, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 7.22-7.30 (m, 3H), 7.33-7.37 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).					
実施例153	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			D P3 (MeOH)	75	mp 209-210°C
スペクトルデータ			IR(KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3424, 2935, 2517, 2365, 2214, 1919, 1709, 1626, 1562, 1455, 1427, 1372, 1300, 1225, 1005, 905, 704. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ ppm: 1.36 (s, 3H), 1.59-1.65 (m, 2H), 1.93-1.97 (m, 2H), 2.29-2.40 (m, 3H), 3.06 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.20 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.36-3.40 (m, 1H), 4.44-4.46 (m, 4H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 12.13 (s, 1H).		

【0567】

【表183】

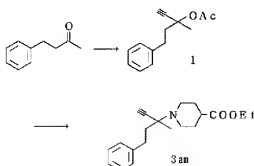
実施例154	目的化合物	出発化合物	方法	収率, %	性状/融点/その他
			B Pla	56	粘濁性油状物質
スペクトルデータ			$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 1.26 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 4H), 2.39-2.56 (m, 3H), 3.07 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 3.26 (d, J=13.5Hz, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 4.14 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.39-4.44 (m, 4H), 7.24-7.38 (m, 5H), 7.43 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H).		

【0568】合成例57

以下のルートに従って3amを合成した。

【0569】

【化157】



【0570】1) 0.5MエチルマグネシウムクロリドTHF溶液(104ml, 52mmol)に、ベンジルアセトン(7g, 47.2mmol)を滴下した。次

いで、反応液に無水酢酸(5.36ml, 56.5mmol)を滴下した。反応液に1N HCl水溶液(60ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水酢酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサノン→ヘキサン:酢酸エチル=8:1)で精製し、1(9.5g, 44mmol, 93%)を得た。

1: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 250MHz) δ ppm: 1.74 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.09-2.31 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 7.16-7.35 (m, 5H).

【0571】2) アセテート(1)(5g, 23mmol)のTHF(50ml)溶液に塩化銅(I)(161mg, 1.6mmol)、イソニベコチン酸エチル(8.71g, 55.4mmol)を加え、3時間加熱

還流した。反応液を室温とし、減圧下濃縮した後、エーテルで抽出した。これを、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した後、3N HCl水溶液で抽出した。この水層をエーテルで洗浄後、2N NaOH水溶液および炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン→ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、3a（5.02g、16mmol、69%）を得た。

【0572】3a；¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 1.25 (t, J=7.0Hz,

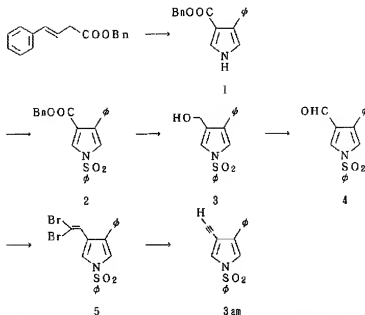
3H), 1.40 (s, 3H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 4H), 2.0-2.30 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.70-2.78 (m, 2H), 3.00-3.21 (m, 2H), 4.13 (q, J=7.0Hz, 2H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H)。

合成例58

以下のルートに従って3aを合成した。

【0573】

【化158】



【0574】1) ケイ酸ベンジルエステル (1.2g、5mmol) と、p-トルエンスルホンメチルイソシアニド (976mg、5mmol) のエーテル (10ml)、DMSO (5ml) 混合溶液をNaH (60%、240mg、6mmol) のエーテル (10ml) 懸濁液に滴下し、15分攪拌した。反応液に水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶をエーテルで洗浄し、1 (864mg、3.12mmol、62%) を得た。

【0575】¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 5.22 (s, 2H), 6.76-6.79 (m, 1H), 7.23-7.37 (m, 8H), 7.44-7.54 (m, 3H), 8.40-8.60 (m, 1H)。

2) 1 (864mg、3.12mmol) のTHF (10ml) 溶液にトリエチルアミン (650μl、4.66mmol)、ジメチルアミノピリジン (189mg、1.55mmol)、p-トルエンスルホンクロリド (711mg、3.73mmol) を加え、3.5時間

攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル4：1）にて精製し、2 (1.29g、3.0mmol、96%) を得た。

【0576】¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.43 (s, 3H), 5.18 (s, 2H), 7.12 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.23-7.41 (m, 12H), 7.80-7.84 (m, 2H), 7.85 (d, J=2.7Hz, 1H)。

3) 2 (2.76g、6.4mmol) のTHF (70ml) 溶液にリチウムアルミニウムヒドライド (291mg、7.7mmol) を加え、40分攪拌した。反応液に水 (0.3ml) 3規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.3ml)、水 (0.9ml) の順に加え上清を濾取した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→酢酸エチル）にて精製し、3 (1.94g、5.9

mmol, 92%) を無色油状物質として得た。

【0577】¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.41 (s, 3H), 4.59 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 7.23-7.40 (m, 7H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H).

4) 3 (1.94g, 5.9mmol) のジクロロメタン (100ml) 溶液に二酸化チタン (7.8g) を加え、7時間攪拌した。反応液をセライト-シリカゲルを用い濾過し、濾液を減圧下濃縮し、4 (1.66g, 5.1mmol, 86%) を得た。

【0578】¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.44 (s, 3H), 7.23 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 7H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.86 (d, J=2.4Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

5) 4 (1.66g, 5.1mmol) のジクロロメタン (50ml) 溶液にトリフェニルホスフィン (2.68g, 10.2mmol) を加え、氷冷下、四臭化炭素 (1.86g, 5.6mmol) のジクロロメタン (15ml) 溶液を滴下し、40分攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカ (10g) を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1→ジクロロメタン) にて精製し、5

(2.33g, 4.85mmol, 95%) を白色結晶として得た。

【0579】¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.43 (s, 3H), 7.16-7.17 (m, 2H), 7.26-7.43 (m, 7H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.90-7.91 (m, 1H).

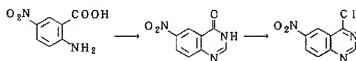
2) 5 (616mg, 1.28mmol) のTHF (13ml) 溶液に、-78℃にて、1.59Mノルマルブチルリチウムヘキサン溶液 (2.78ml, 4.42mmol) を滴下した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、室温とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン→ヘキサン: 酢酸エチル9:1) で精製し、3an (163mg, 0.51mmol, 40%) を得た。

【0580】¹H NMR (CDCl₃, 250MHz) δ ppm: 2.42 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 7.25 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H).

合成例59

【0581】

【化159】



【0582】上記の様に特開平6-73025号公報の記述に従って、4-クロロ-6-ニトロキナゾリン2uを5-ニトロアントラニス酸より合成した。

試験例1

<本発明のチロシンキナーゼ阻害剤の評価>本発明のチロシンキナーゼ阻害剤について、チロシンキナーゼ阻害活性および癌細胞増殖阻害作用について評価するため、部分的に精製されたヒトEGF (上皮性細胞増殖因子) 受容体チロシンキナーゼ活性測定系およびヒト癌細胞を用いた細胞培養系において試験を行った。さらに、阻害活性の強さを比較、評価するために、特許あるいは文献で開示されている既存のチロシンキナーゼ阻害剤のうち、比較的活性の高いものを同時に試験を行った。

【0583】(1) チロシンキナーゼ活性阻害作用

(測定方法) チロシンキナーゼ活性阻害作用は、ヒト扁平上皮癌由来のA431細胞株より部分的に精製されたEGF受容体を用い、Linda J. PikeらのProceedings of the Nationa

l Academy of Sciences of the U. S. A. 79, 1433 (1982) 記載のチロシンキナーゼ活性測定方法を改良して行った。

【0584】詳しい方法は以下の通りである。A431細胞を牛胎児血清 (FBS) 10%を含むダルベッコ変法イーグル培地中 (DMEM) で37℃、5%炭酸ガス下で培養し、この細胞を10mM N-2-ヒドロキシエチルピペラジノ-N'-2-エタンスルホン酸 (Hepes) 緩衝液 (pH7.4)、0.25Mサッカロース、0.1mM EDTAを含む溶液中でホモジネート後、3000gで5分間遠心分離し、更にその上清を100,000×gで30分間遠心分離を行いA431細胞膜画分を得、これを酵素源である部分精製EGF受容体として測定に供した。

【0585】上記のA431細胞膜画分 (10~15μg)、30mM Hepes緩衝液 (pH7.7)、2mM MnCl₂、100μM Na₂VO₄、およびジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した被検物質

(終濃度 1% DMSO) の反応混液に、100 ng の EGF を加えた後、合成基質 RR-SRC ペプチド (Arg-Arg-Leu-Ile-Glu-Asp-Ala-Glu-Tyr-Ala-Ala-Arg-Gly) 75 μ g、10 μ M γ -³²P-アデノシン三リン酸 (37 Kbp) を加えて反応を開始した。このときの容量は 60 μ l である。尚、RR-SRC ペプチドは、EGF 受容体のチロシンキナーゼの基質となる合成基質となるものであり、src の遺伝子産物中リン酸化されるチロシン残基を含むアミノ酸配列を有する。

【0586】反応は氷中に 30 分間行い、10 mg / ml 牛血清アルブミンを 6 μ l と 20% トリクロロ酢酸を 25 μ l 加えて反応を停止し、そのまま氷中に 30 分間放置した。次に 5000 \times g で 2 分間遠心した後、上清を 40 μ l サンプリングして P81 ホスホセルロースペーパーに吸着させた。これを 30% 酢酸水に 15 分間浸して固定し、15% 酢酸水に 15 分間浸して洗浄し (洗浄は 4 回繰り返した)、液体シンチレーションカウンターで P81 ホスホセルロースペーパーに付着した ³²P のカウントを測定し、この値を A とした。同時に被検物質を添加しない反応、被検物質および EGF 共に添加しない反応のカウントも測定し、各々 B、C とした。これらの値から、チロシンキナーゼ阻害率は、下記の式により求められる。

【0587】

【数 1】阻害率 (%) = $100 - \{ (A - C) / (B - C) \} \times 100$

【0588】被検物質の添加濃度を変化させて得られた阻害率より IC₅₀ 値 (50% 阻害濃度) を算出した。

(2) 癌細胞増殖阻害作用

(測定方法) ヒト鼻咽癌腫である KB 細胞は、その細胞表面上に EGF 受容体を過剰に保有している。この KB 細胞を用いて、培養癌細胞の増殖に対する被検物質の効果の検討を以下の方法で行った。

【0589】96 well dish 上に、KB 細胞を 2.5×10^3 cell / well に播種し、10% FBS、50 U / ml ベニシリン及び 50 μ g / ml ストレプトマイシン含有 DMEM: F12 (1:1) 培地中で、37℃、5% 炭酸ガス条件下で 1 日培養後、DMSO に溶解した被検物質を培地中に添加し (DMSO 終濃度 < 0.1%)、上記条件下で 3 日間培養した。なお被検物質は 24 時間おきに培地と共に交換した。

【0590】生細胞数のカウントは、Michael C. Alley らの Cancer Research 48, 589 (1988) 記載の測定法を参考に、MTT (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 試薬を用い 540 nm と 660 nm の 2 波長の比色定量より求め、その値を a とした。同時に被検物質を加えない時の生細胞数のカウントも測定し、その値を b とした。細胞増殖阻害率は、下記の式により求められる。




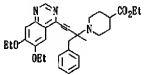
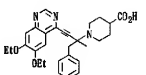
【0591】

【数 2】阻害率 (%) = $\{ (b - a) / b \} \times 100$

【0592】被検物質の添加濃度を変化させて得られた阻害率より IC₅₀ 値 (50% 阻害濃度) を算出した。以上の結果を表に示す。表中、Enz は、チロシンキナーゼ阻害率を、Cell は、細胞増殖阻害率を表わす。

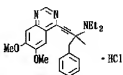
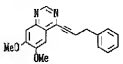
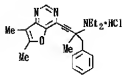
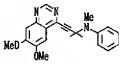
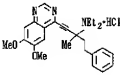
【0593】

【表 184】

実施例	化 合 物	IC ₅₀ (μM)	
		Enz	Cell
2		14	0.89
4		22	0.76
6		12	0.23
7		0.061	7.6
8		0.020	2.9

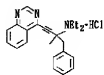
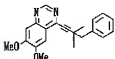

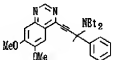
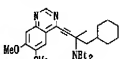
【0594】

【表185】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		E n z	C e l l
1 0	 <chem>CCN(CC)C(C)(c1ccccc1)c2cc(OC)c3ccnnc3c2Cl</chem>	0.003	1.4
1 2	 <chem>OCc1ccnnc1c2cc(OC)c(OC)c2Cl</chem>	0.014	2
1 5	 <chem>CCN(CC)C(C)(c1ccccc1)c2c(C)c(OC)nnc2Cl</chem>	1.7	8.0
1 6	 <chem>CN(C)(C(C)(c1ccccc1)c2cc(OC)c3ccnnc3c2)C</chem>	0.080	23.4
1 8	 <chem>CN(C)(C(C)(c1ccccc1)c2cc(OC)c3ccnnc3c2)C</chem>	1.2	0.12

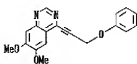
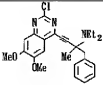
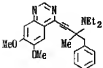


【0595】

【表186】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	Cell
2 0		0.031	0.18
2 1		0.013	6.1
2 2		0.0054	0.66
2 6		7.3	6.2
2 7		1.1	0.78

【0596】

【表187】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
2 8		0.015	2.2
2 9		4.6	0.5
3 2		0.20	4.6
3 3		0.0087	0.62
3 4		0.013	0.44

【0597】

【表188】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		E n z	C e l l
3 5		0.026	25.9
3 6		0.0024	1.5
3 7		0.24	1.4
3 8		0.073	1.6
4 0		6.6	1


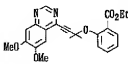
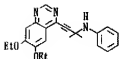
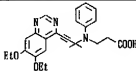
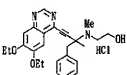
【0598】

【表189】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
4 1		2.0	0.15
4 4		0.28	0.29
4 5		1.6	<0.5
4 7		1.4	0.25
4 9		0.0068	2.9

【0599】

【表190】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
5 0		0.043	0.27
5 1		14	0.20
5 2		0.044	1.9
5 4		2.9	8.9
5 6		0.019	2.4

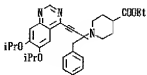
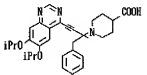
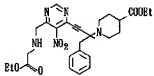
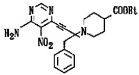
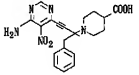
【0600】

【表191】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
5 7		0.77	4.0
5 9		0.0058	2.6
6 0		0.0063	1.6
6 2		0.019	1.2
6 3		0.013	11.0

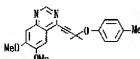
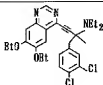
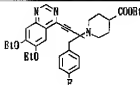
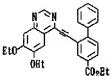
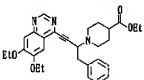
【0601】

【表192】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		E n z	C e l l
6 4		0.20	8.8
6 5		0.021	3.6
6 6		>100	0.17
6 7		1.7	0.14
6 8		1.3	7.2

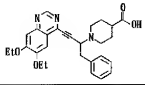
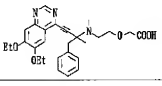
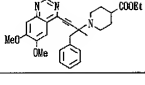
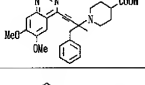
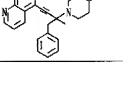
【0602】

【表193】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	Cell
69		0.097	0.6
70		0.044	8.3
71		0.015	9.3
72		51	17.1
73		0.25	11.3

【0603】

【表194】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
7 4		0.062	2.0
7 5		0.013	19.0
7 6		0.091	
7 7		0.033	7.6
7 8		5.0	0.97

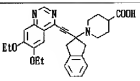
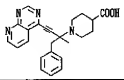
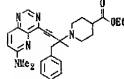
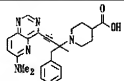
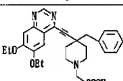
【0604】

【表195】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	Cell
79		0.0059	4.2
80		0.37	15.1
81		0.026	10
82		0.018	>100
83		5.9	38.0

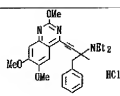
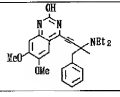
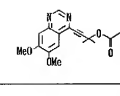
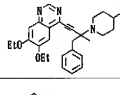
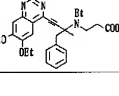
【0605】

【表196】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	Cell
8 4		10	>100 (57.1)
8 5		0.53	5.2
8 6		0.18	6.3
8 7		0.073	0.073
8 8		0.086	>100

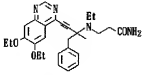
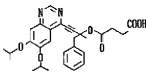
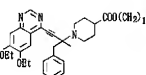
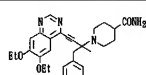
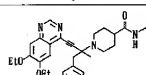
【0606】

【表197】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	Cell
9 6	 HCl	3.0	1.4
9 7	 HCl	101	>100
9 9	 HCl	88	5.4
1 0 0	 HCl	0.025	23.2
1 0 1	 HCl	1.2	10.3

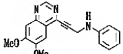
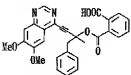
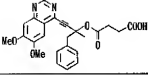
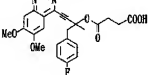
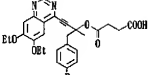
【0608】

【表199】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
102		0.0059	6.5
103		0.024	0.36
105		31	7.1
106		0.012	4.3
107		0.044	

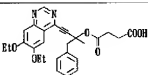
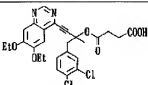
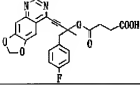
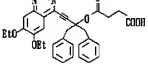
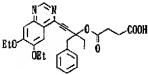
【0609】

【表200】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
108		10	
109		0.18	7.4
110		0.018	1.9
111		0.0074	1.8
113		0.0084	0.70

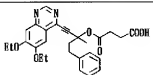
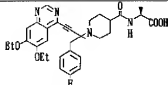
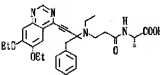
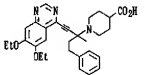
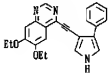
【0610】

【表201】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
115		0.0097	0.38
116		0.051	0.45
118		0.081	1.1
120		1.4	2.1
122		0.12	0.32

【0611】

【表202】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
1 2 4		0.074	0.6
1 2 5		0.011	~80
1 2 6		0.0093	45.4
1 2 9		1.7	0.62
1 3 2		0.14	0.45

【0612】

【表203】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	Ce ll
134		0.76	25.4
135		>0.1 (T/C33A)	
136		2.1	3.9
137		0.24	0.09
138		0.042	

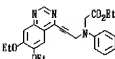
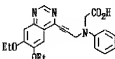
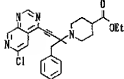
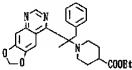
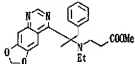
【0613】

【表204】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	Cell
1 3 9		0.032	2.8
1 4 0		0.028	1.8
1 4 1		0.035	12.2
1 4 2		0.032	10.0
1 4 4		0.012	0.7

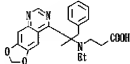
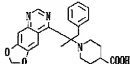
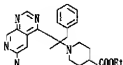
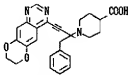
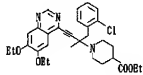
【0614】

【表205】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
145		1.6	1.7
146		>1	2.2
147		>1	1.7
148		0.42	2.1
149		0.017	7.8

【0615】

【表206】

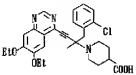
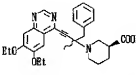
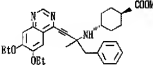

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
150		0.13	2.5
151		0.30	1.1
152		> 0.1	2.8
153		0.18	
		< 0.1 (T/C52N)	17.4

【0616】

【発明の効果】本発明のエチニルビリミジン誘導体は、強力なチロシンキナーゼ阻害活性及び癌細胞増殖抑制作用を有するので、制癌剤、免疫抑制剤、血小板凝集阻害

剤、動脈硬化治療薬、抗炎症剤、または癌細胞増殖抑制薬として有用である。

【表207】

実施例	化 合 物	I C ₅₀ (μM)	
		En z	C e l l
		0.017	6.1
		0.057	4.4
		0.017	
		>1 (1/10000)	1.3

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

A 6 1 K 31/52

31/535

C 0 7 D 239/42

239/62

239/78

401/06

403/06

405/12

405/14

417/06

471/04

473/00

475/00

487/04

491/048

491/056

識別記号

A C B

A B C

2 3 9

2 0 7

2 3 9

2 1 1

2 3 9

1 0 8

1 1 7

1 4 4

1 4 8

F I

A 6 1 K 31/52

31/535

C 0 7 D 239/42

239/62

239/78

401/06

403/06

405/12

405/14

417/06

471/04

473/00

475/00

487/04

491/048

491/056

A C B

A B C

Z

2 3 9

2 0 7

2 3 9

2 1 1

2 3 9

1 0 8 Z

1 1 7 Z

1 4 4

1 4 8

(72) 発明者 鈴木 毅

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(72) 発明者 大矢 淳

神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地
三菱化学株式会社横浜総合研究所内

(72)発明者 原 啓人

東京都千代田区丸の内二丁目５番２号 三

菱化学株式会社医薬カンパニー内